



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101610** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**A61K 9/51** (2006.01)  
**A61K 31/436** (2006.01)  
**A61K 47/42** (2006.01)  
**A61P 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 10156</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Дісей Нейл П. (US),</b> <b>Соон-Шионг Патрік (US),</b> <b>Трієу Вуонг (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>07.03.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>АБРАКСІС БАЙОСАЙЄНС, ЕлЕлСі,</b> 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, California 90025, USA (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.04.2013</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.</b> <b>№115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/905,662,</b> <b>60/905,663,</b> <b>60/905,669,</b> <b>60/905,672,</b> <b>60/905,734,</b> <b>60/905,735,</b> <b>60/905,750,</b> <b>60/905,767,</b> <b>60/905,787,</b> <b>60/923,248,</b> <b>60/923,456</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2006/089290 A, 24.08.2006</b> <b>WO 2006/089207 A, 24.08.2006</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>07.03.2007,</b> <b>13.04.2007,</b> <b>13.04.2007</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US,</b> <b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>11.01.2010, Бюл.№ 1</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.04.2013, Бюл.№ 8</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2008/003096,</b> <b>07.03.2008</b>		

**UA 101610 C2**

**(54) НАНОЧАСТИНКА, ЩО МІСТИТЬ РАПАМІЦИН І АЛЬБУМІН, У РОЛІ ПРОТИРАКОВОГО АГЕНТА**

---

**(57) Реферат:**

Винахід стосується застосування ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій, для отримання лікарського засобу для лікування раку у пацієнта, де кількість рапаміцину або його похідного в композиції становить від приблизно 54 мг до приблизно 540 мг.

Перехресне посилання на споріднені заявки

Ця заявка заявляє пріоритет щодо попередньої заявки з порядковим номером 60/905,669, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,662, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,735, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,672, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,787, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,663, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,767, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/905,750, поданої 7 березня 2007 року, попередньої заявки з порядковим номером 60/923,248, поданої 13 квітня 2007 року, і попередньої заявки з порядковим номером 60/923,456, поданої 13 квітня 2007 року, повні описи яких включені тут як посилання.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Ця заявка стосується способів і композицій для лікування, стабілізації, запобігання і/або затримки раку з використанням наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне. Ця заявка додатково забезпечує способи комбінованої терапії лікування раку, що передбачають введення індивідууму ефективної кількості наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне, і другої терапії.

Рівень техніки

Нездатність значної кількості пухлин відповідати на лікарський засіб і/або променеву терапію є серйозною проблемою в лікуванні раку. Фактично це є однією з головних причин, чому багато з найбільш переважних форм раку людини усе ще протистоять ефективному хіміотерапевтичному втручання, незважаючи на певні успіхи в галузі хіміотерапії.

У цей час рак лікують насамперед однією або комбінацією з трьох типів терапій: хірургії, променевої терапії і хіміотерапії. Хірургія є традиційним підходом, в якому всю пухлину або частину пухлини видаляють із тіла. Звичайно хірургія є ефективною тільки для лікування ранніх стадій раку. Хоча хірургія іноді є ефективною у видаленні пухлин, локалізованих у визначених ділянках, наприклад, у молочній залозі, ободовій кишці і шкірі, вона не може бути використана в лікуванні пухлин, локалізованих в інших ділянках, недоступних для хірургів, або в лікуванні дисемінованих неопластичних станів, таких як лейкоз. Для більш ніж 50 % індивідуумів, що мають рак, до часу встановлення їхнього діагнозу вони вже не є кандидатами для ефективного хірургічного лікування. Хірургічні процедури можуть збільшувати метастази пухлини через кровоток під час хірургії. Більшість ракових індивідуумів не вмирають у момент установлення діагнозу або хірургії, але частіше вмирають від метастазів і рецидиву раку.

Інші терапії часто є також неефективними. Променева терапія є ефективною тільки для індивідуумів, які виявляють клінічно локалізоване захворювання на ранній або середній стадії раку, і вона неефективна для пізніх стадій раку з метастазуванням. Опромінення звичайно застосовують до певної ділянки тіла суб'єкта, який містить патологічну проліферативну тканину, для максимізації дози, абсорбованої цією патологічною тканиною, і мінімізації дози, абсорбованої сусідньою нормальною тканиною. Однак, селективне застосування терапевтичного опромінення до патологічної тканини є важким (якщо не неможливим). Так, нормальна тканина, прилегла до патологічної тканини, також піддається потенційно ушкоджуючим дозам опромінення в ході обробки. Таким чином, ефективність способів променевої терапії в руйнуванні патологічних проліферативних клітин пропорційна асоційованим цитотоксичним діям на прилеглі нормальні клітини. Унаслідок цього, способи радіотерапії мають властивий їм вузький терапевтичний індекс, що призводить до неадекватного лікування більшості пухлин. Навіть найкращі радіотерапевтичні способи можуть призводити до неповного зменшення пухлини, рецидиву пухлини, збільшеної пухлинної маси та індукції стійких до опромінення пухлин.

Хіміотерапія включає в себе порушення реплікації клітин або метаболізму клітин. Хіміотерапія може бути ефективною, але є тяжкі побічні ефекти, наприклад, блювання, низька кількість лейкоцитів, випадання волосся, зменшення маси та інші токсичні ефекти. Унаслідок цих надзвичайно токсичних ефектів, багато індивідуумів, що мають рак, не можуть успішно завершити повну схему хіміотерапії. Індуковані хіміотерапією побічні ефекти істотно впливають на якість життя індивідуума і можуть різким чином впливати на згоду індивідуума на це лікування. Крім того, шкідливі побічні ефекти, асоційовані з хіміотерапевтичними агентами, є звичайно головною обмежуючою дозою токсичністю у введенні цих лікарських засобів. Наприклад, запалення слизової оболонки є однією з головних обмежуючих дозу токсичностей для деяких протиракових агентів, що включають у себе 5-ФУ, метотрексат протипухлинні антибіотики, такі як доксорубіцин. Багато з цих індукованих хіміотерапією побічних ефектів,

якщо вони тяжкі, можуть призвести до госпіталізації або вимагати лікування знеболюючими засобами для лікування болю. Деякі індивідууми, хворі на рак, умирають від хіміотерапії внаслідок слабкої переносимості хіміотерапії. Ці надзвичайно високі побічні ефекти протиракових лікарських засобів викликані поганою специфічністю націлювання таких

5 лікарських засобів. Ці лікарські засоби циркулюють через більшість здорових органів індивідуумів, так само як і через передбачувані пухлини-мішені. Ця погана специфічність націлювання, яка викликає побічні ефекти, зменшує також ефективність хіміотерапії, так як лише частина цих лікарських засобів точно вражає ціль. Ефективність хіміотерапії додатково зменшується слабким утриманням протиракових лікарських засобів у пухлинах-мішенях.

10 Іншою проблемою, асоційованою з хіміотерапією, є розвиток стійкості до лікарських засобів. Стійкість до лікарських засобів є терміном, що стосується обставин, коли захворювання не відповідає на лікарський засіб або лікарські засоби, використовувані в лікуванні. Стійкість до лікарських засобів може бути або невід'ємною, що означає, що захворювання ніколи не відповідало на цей лікарський засіб або на ці лікарські засоби, або вона може бути придбаною,

15 що означає, що захворювання перестало відповідати на лікарський засіб або лікарські засоби, на які це захворювання раніше відповідало. Комбінована терапія, у тому числі комбінована хіміотерапія, має потенційні переваги як стосовно запобігання виникнення стійких клітин, так і стосовно убивання передіснуючих клітин, які вже є стійкими.

Унаслідок цих недоліків існуючих терапій для раку, тяжкості і поширеності неоплазми, пухлини і раку, існує як і раніше значна зацікавленість у додаткових або альтернативних терапіях і потреба в них для лікування, стабілізації, запобігання і/або затримки раку. Переважно, ці терапії повинні переборювати недоліки існуючих способів хірургії, хіміотерапії та опромінення.

Суть винаходу

Даний винахід забезпечує способи лікування раку з використанням наночастинок, які містять

25 рапаміцин або його похідне. Таким чином, цей винахід у деяких варіантах здійснення забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє. У деяких варіантах здійснення цим раком є рак ранньої стадії, неметастатичний рак, рак у стадії ремісії, рецидивуючий рак, рак в ад'ювантному сетингу,

30 рак у неoad'ювантному сетингу або рак, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто він є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмоцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад, гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози.

35 У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника,

40 раком передміхурової залози або раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в ефективній кількості цієї композиції знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг,

45 наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне вводять парентерально (наприклад, внутрішньовенно). У деяких варіантах здійснення таксан не вводять індивідууму (тобто, вводять лікарський засіб, що відрізняється від таксану). У деяких варіантах здійснення таксан, що вводять, не є композицією, що містить таксан у наночастинках). У деяких варіантах здійснення рапаміцин або

50 його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, який вводять цьому індивідууму. У деяких варіантах здійснення вводять рапаміцин. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить більше ніж приблизно 50 % рапаміцину або його похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення білком-носієм є альбумін, наприклад, сироватковий альбумін людини. У деяких варіантах здійснення середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, не більше ніж приблизно 100 нм). У деяких варіантах здійснення композиції наночастинок є стерильно фільтрованими. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинках дорівнює менше ніж приблизно 18:1. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих композиціях наночастинок є меншим, ніж приблизно 18:1.

60

Цей винахід забезпечує також фармацевтичні композиції, такі як окремі (стандартні) лікарські форми, що є застосовними для лікування раку. Таким чином, цей винахід у деяких варіантах здійснення забезпечує фармацевтичну композицію (наприклад, окрему (стандартну) лікарську форму фармацевтичної композиції), яка включає в себе наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії. У деяких варіантах здійснення ця композиція включає в себе фармацевтично прийнятний носій. У різних варіантах здійснення рак є раком ранньої стадії, неметастатичним раком, первинним раком, запущеним раком, локально прогресуючим раком, метастатичним раком, раком у стадії ремісії, рецидивуючим раком, раком в ад'ювантному сетингу, раком у неoad'ювантному сетингу або раком, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто він є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад, гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідних у композиції (наприклад, у дозі або в окремій (стандартній) лікарській формі) знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, який міститься в цій композиції. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить рапаміцин. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить більше ніж приблизно 50 % рапаміцину або його похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення білок-носії є альбуміном, таким як сироватковий альбумін людини. У деяких варіантах здійснення середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, не більше ніж приблизно 100 нм). У деяких варіантах здійснення композиції наночастинок є стерильно фільтрованими. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинках є меншим, ніж приблизно 18:1. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих композиціях наночастинок дорівнює менше ніж приблизно 18:1.

Ще в одному аспекті, цей винахід включає в себе набір із (i) композицією, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, і (ii) інструкції для застосування для лікування раку. У різних варіантах здійснення цей рак є раком ранньої стадії, неметастатичним раком, первинним раком, запущеним раком, локально прогресуючим раком, метастатичним раком, раком у стадії ремісії, рецидивуючим раком, раком в ад'ювантному сетингу, раком у неoad'ювантному сетингу або раком, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад, гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки. У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цьому наборі знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне вводять парентерально (наприклад, внутрішньовенно). У деяких варіантах здійснення цей набір не містить таксан. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, що міститься в цьому наборі. У деяких варіантах здійснення цей набір містить інший фармацевтично активний агент для лікування раку. У деяких варіантах здійснення цим іншим фармацевтично активним агентом є хімотерапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей набір містить рапаміцин. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить більше ніж приблизно 50 % рапаміцину або його

похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення білок-носіє є альбуміном, таким як сироватковий альбумін людини. У деяких варіантах здійснення середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, не більше ніж приблизно 100 нм). У деяких варіантах здійснення композиції наночастинок є стерильно  
 5 фільтрованими. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинок дорівнює менше ніж приблизно 18:1. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного є меншим, ніж приблизно 18:1.

Даний винахід забезпечує також способи лікування раку з використанням комбінованих  
 10 терапій. Цей винахід забезпечує спосіб лікування раку, що передбачає: а) першу терапію, яка передбачає введення індивідууму ефективної кількості композиції, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і b) другу терапію, таку як хірургія, опромінення, генотерапія, імунотерапія, трансплантація кісткового мозку, трансплантація стовбурових клітин, гормональна терапія, прицільна терапія, кріотерапія, ультразвукова терапія,  
 15 фотодинамічна терапія і/або хіміотерапія (наприклад, одна або декілька сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей, що є застосовними для лікування раку).

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і b) ефективної кількості  
 20 принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є будь-яким із (і в деяких варіантах здійснення вибраний із групи, що складається з) антиметаболітів (у тому числі аналогів нуклеозидів), агентів на основі платини, алкілувальних агентів, інгібіторів тирозинкіназ, антрациклінових антибіотиків, вінкаалкалоїдів, інгібіторів протеасом, модуляторів HER2/neu, модуляторів EGFR, модуляторів VEGFR та інгібіторів топоізомераз. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є агентом  
 25 на основі платини, таким як карбоплатин. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є модулятором HER2/neu (таким як інгібітор HER2/neu, наприклад, Herceptin®). У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є модулятором EGFR (таким як інгібітор EGFR, наприклад, Erbitux®). У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є анти-VEGF-антитілом (таким як бевацизумаб, наприклад, Avastin®). У деяких варіантах здійснення ефективні кількості композиції наночастинок і анти-VeGF-антитіла синергічно інгібують проліферацію клітин або метастазування. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент впливає на шлях передачі сигналу, що включає в себе рапаміцин як мішень. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент впливає на  
 35 шлях передачі сигналу, що включає в себе mTOR (такий як шлях передачі сигналу PI3K/Akt). У деяких варіантах здійснення таксан не вводять цьому індивідууму. У деяких варіантах здійснення таксан, що вводять, не є присутнім у композиції наночастинок.

У деяких варіантах здійснення композицію, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і хіміотерапевтичний агент вводять одночасно, або в одній і тій же  
 40 композиції, або в окремих композиціях. У деяких варіантах здійснення композицію наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і цей хіміотерапевтичний агент вводять послідовно, наприклад, композицію наночастинок вводять або до, або після введення хіміотерапевтичного агента. У деяких варіантах здійснення введення композиції наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і хіміотерапевтичного агента є співпадаючим, наприклад, період введення композиції наночастинок і період введення хіміотерапевтичного агента перекриваються один з одним. У деяких варіантах здійснення введення композиції наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і хіміотерапевтичного агента не є співпадаючим. Наприклад, у деяких варіантах здійснення введення композиції наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє,  
 45 закінчується до введення хіміотерапевтичного агента. У деяких варіантах здійснення введення хіміотерапевтичного агента закінчується до введення композиції наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носіє.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає а) першу терапію, яка передбачає введення цьому індивідууму композиції, що  
 55 містить рапаміцин або його похідне і білок-носіє, і b) другу терапію, що передбачає хірургію, опромінення, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію, ультразвукову терапію, фотодинамічну терапію або їхні комбінації. У деяких варіантах здійснення цією другою терапією є гормональна терапія. У деяких варіантах здійснення цією другою терапією є променева терапія. У деяких варіантах здійснення цією другою терапією є хірургія. У деяких  
 60

варіантах здійснення першу терапію проводять перед другою терапією. У деяких варіантах здійснення першу терапію проводять після другої терапії.

У деяких варіантах здійснення раком, який лікують комбінованою терапією, є рак ранньої стадії, неметастатичний рак, первинний рак, рак, що прогресує, рак, що локально прогресує, метастатичний рак, рак у стадії ремісії, рецидивуючий рак, рак в ад'ювантному сетингу, рак у неоад'ювантному сетингу або рак, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмоцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад, гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в ефективній кількості цієї композиції, що використовують у комбінованій терапії, знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне вводять парентерально (наприклад, внутрішньовенно). У деяких варіантах здійснення таксан не вводять індивідууму (тобто вводять лікарський засіб, що відрізняється від таксану). У деяких варіантах здійснення таксан, що вводять, не є композицією, яка містить таксан у наночастинках. У деяких варіантах здійснення вводять рапаміцин. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить більше ніж приблизно 50 % рапаміцину або його похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення білок-носієм є альбумін, наприклад, сироватковий альбумін людини. У деяких варіантах здійснення середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, не більше ніж приблизно 100 нм). У деяких варіантах здійснення композиції наночастинок є стерильно фільтрованими. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинках дорівнює менше ніж приблизно 18:1. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих композиціях наночастинок є меншим, ніж приблизно 18:1.

Цей винахід забезпечує також фармацевтичні композиції, такі як окремі (стандартні) лікарські форми, що є застосовними в комбінованій терапії для лікування раку. Таким чином, цей винахід у деяких варіантах здійснення забезпечує фармацевтичну композицію (наприклад, окрему (стандартну) лікарську форму фармацевтичної композиції) для застосування в комбінованій терапії, що включає в себе наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії. У деяких варіантах здійснення ця фармацевтична композиція включає в себе а) наночастинки, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, і b) принаймні один інший терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить хіміотерапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить гормональний терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення ця композиція включає в себе також фармацевтично прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення цим раком є рак ранньої стадії, неметастатичний рак, первинний рак, рак, що прогресує, рак, що локально прогресує, метастатичний рак, рак у стадії ремісії, рецидивуючий рак, рак в ад'ювантному сетингу, рак у неоад'ювантному сетингу або рак, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмоцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад, гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку. У деяких варіантах

здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції (наприклад, у дозі або в окремій (стандартній) лікарській формі) для застосування в комбінованій терапії знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення цей носій придатний для парентерального введення (наприклад, внутрішньовенного введення). У деяких варіантах здійснення таксан не міститься в цій композиції. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, що міститься в цій композиції (наприклад, у вигляді частини набору, що містить інструкції для застосування цієї композиції з іншою терапією).

У деяких варіантах здійснення ця композиція містить рапаміцин. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить більше ніж приблизно 50 % рапаміцину або його похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення цей білок-носій є альбуміном, наприклад, сироватковим альбуміном людини. У деяких варіантах здійснення середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, не більше ніж приблизно 100 нм). У деяких варіантах здійснення композиції наночастинок є стерильно фільтрованими. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинках дорівнює менше ніж приблизно 18:1. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинках є меншим, ніж приблизно 18:1.

Ще в одному аспекті, цей винахід включає в себе набір із (i) композицією, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій, і (ii) інструкції для застосування в комбінованій терапії для лікування раку. Цей винахід забезпечує також набори для застосування композицій рапаміцину (або його похідних), описаних тут, у контексті комбінованої терапії. Наприклад, набір може забезпечувати таку композицію на додаток до іншої терапевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення ці інструкції є інструкціями для забезпечення першої і другої терапії, в яких або перша, або друга терапія передбачає введення композиції, яка містить наночастинок рапаміцину або його похідного і білок-носія. У деяких варіантах здійснення цей набір додатково містить принаймні один інший терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент включає в себе хіміотерапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент включає в себе гормональний терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цим раком є рак ранньої стадії, неметастатичний рак, первинний рак, рак, що прогресує, рак, що локально прогресує, метастатичний рак, рак у стадії ремісії, рецидивуючий рак, рак в ад'ювантному сетингу, рак у неoad'ювантному сетингу або рак, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною (тобто є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмодитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланомою, раком головного мозку (наприклад, гліобластомою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в наборі для застосування в комбінованій терапії знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне вводять парентерально (наприклад, внутрішньовенно). У деяких варіантах здійснення цей набір не містить таксан. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, що міститься в цьому наборі. У деяких варіантах здійснення це набір містить інший фармацевтично прийнятний агент для лікування раку. У деяких варіантах здійснення цим іншим фармацевтично активним агентом є хіміотерапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей набір містить рапаміцин. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить більше ніж приблизно 50 % рапаміцину або його похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення цей білок-носій є альбуміном, наприклад, сироватковим альбуміном людини. У деяких варіантах



здійснення середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, не більше ніж приблизно 100 нм). У деяких варіантах здійснення композиції наночастинок є стерильно фільтрованими. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих наночастинках дорівнює менше ніж  
 5 приблизно 18:1. У деяких варіантах здійснення відношення маси білка-носія до маси рапаміцину або його похідного в цих композиціях наночастинок є меншим, ніж приблизно 18:1.

Цей винахід забезпечує також будь-яку з описаних композицій (наприклад, композицію, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії) для будь-якого описаного тут застосування, незалежно від того, або описується вона в контексті застосування як лікарський засіб і/або в контексті застосування для готування лікарського засобу. Забезпечені також окремі лікарські форми описаних тут композицій, вироби, що містять композиції або окремі лікарські форми в придатній упаковці (наприклад, флаконах або резервуарах, у тому числі герметизованих флаконах або резервуарах і стерильних герметизованих флаконах або резервуарах), і набори, що містять ці окремі лікарські форми. Цей винахід забезпечує також  
 15 способи готування і застосування описаних тут композицій.

Повинно бути зрозуміло, що одна, декілька властивостей або усі властивості різних описаних тут варіантів здійснення можуть комбінуватися з утворенням інших варіантів здійснення даного винаходу.

#### Короткий опис фігур

20 Фігура 1 є таблицею, що перераховує внутрішньовенні фармакокінетичні параметри для альбумінвмісної композиції рапаміцину (яку далі називають тут Nab-рапаміцином).

Фігура 2A є графіком Cmax залежно від дози, що показує лінійність для Nab-рапаміцину.

Фігура 2B є графіком AUC залежно від дози, що показує лінійність для Nab-рапаміцину.

25 Фігура 2C є графіком Vss залежно від дози, що показує можливий насичуваний об'єм розподілу для Nab-рапаміцину.

Фігура 2D є графіком, що показує log-лінійний графік концентрації Nab-рапаміцину в крові залежно від часу після IV-введення щуром при рівнях доз 15 мг/кг, 30 мг/кг і 45 мг/кг.

Фігура 3A є графіком протипухлинної активності Nab-рапаміцину в мишей із ксенотрансплантатами MX-1 пухлини молочної залози.

30 Фігура 3B є графіком втрати маси в мишей із ксенотрансплантатами MX-1 пухлини молочної залози після введення Nab-рапаміцину або сольового розчину.

Фігура 4 є графіком, що показує протипухлинну активність Abraxane™, Nab-рапаміцину і Nab-рапаміцину в комбінації з Abraxane™ у мишей із ксенотрансплантатами HT29 пухлини ободової кишки.

35 Фігура 5A показує графік, що показує протипухлинну активність Nab-рапаміцину в мишей із ксенотрансплантатами HT29 пухлини ободової кишки.

Фігура 5B є графіком, що показує втрату маси в мишей із ксенотрансплантатами HT29 пухлини ободової кишки після введення Nab-рапаміцину або DMSO.

40 Фігура 6A є графіком, що показує протипухлинну активність Nab-рапаміцину в мишей із ксенотрансплантатами HC-116 пухлини ободової кишки.

Фігура 6B є графіком, що показує втрату маси в мишей у ксенотрансплантатах HC-116 пухлини ободової кишки після введення Nab-рапаміцину або сольового розчину.

Фігура 7 є графіком, що показує протипухлинну активність Nab-рапаміцину в мишей із ксенотрансплантатами MM1S пухлини множинної мієломи.

#### Детальний опис винаходу

45 Даний винахід забезпечує способи, композиції і набори для лікування або запобігання раку з використанням наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін). Даний винахід додатково забезпечує способи, композиції і набори для застосування в комбінованій терапії для лікування або запобігання раку з використанням наночастинок, що  
 50 містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін). Кожна з цих композицій може бути використана для лікування, стабілізації, запобігання і/або затримки раку.

Зокрема, було показано, що наночастинок, що містять рапаміцин (які також називають "композицією наночастинок") і білок-носії альбумін, значуще інгібують ріст раку молочної залози людини, імплантованого в модель миші (приклад 3), і інгібують ріст пухлини в мишей із ксенотрансплантатами MM1S пухлини множинної мієломи (приклад 12B). Ця альбумінвмісна композиція наночастинок рапаміцину була нетоксичною при тестованих дозах і виявляла лінійну фармакокінетику стосовно дози (приклад 2). Ця композиція наночастинок альбуміну і рапаміцину підсилює проникність пухлини через опосередковане рецептором альбуміну (gp60) зв'язування білка SPARC, який негативно регулюється в деяких ракових клітинах (наприклад,  
 60 клітинах раку молочної залози). Ця збільшена специфічність Nab-рапаміцину може збільшувати

ефективність рапаміцину і може дозволити використання нижчих доз рапаміцину, що могло б мінімізувати токсичні ефекти, пов'язані з рапаміцином, усе ще при інгібуванні, стабілізації, або запобіганні затримки росту пухлини. Ця збільшена специфічність може також зменшувати токсичні побічні ефекти від взаємодій рапаміцину з нераковими клітинами і тканинами, такі як кишкова токсичність, що іноді обмежує дозу рапаміцину, яку можуть давати пацієнту. Препарат рапаміцину на основі наночастинок збільшує також розчинність рапаміцину і дозволяє використовувати більш високі дози, якщо бажано.

#### Визначення

У даному контексті, терміни "композиція" або "композиції" включають у себе композиції і є застосовними до композицій цього винаходу. Цей винахід забезпечує також фармацевтичні композиції, що містять описані тут композиції.

Термін "рапаміцин" стосується тут рапаміцину або його похідних, і, отже, цей винахід розглядає і включає в себе всі ці варіанти. Рапаміцин називають іноді сіролімусом, рапаммуном або рапамуном. Посилання на "рапаміцин" використовується для спрощення опису і є зразковим. Похідні рапаміцину включають у себе, але не обмежуються ними, сполуки, що структурно подібні до рапаміцину або є сполуками того ж самого загального хімічного класу, що і рапаміцин, аналогами рапаміцину або фармацевтично прийнятними солями рапаміцину або його похідними або аналогами. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне збільшує базальну активність АКТ, збільшує фосфорилювання АКТ, збільшує активність PI3-кінази, збільшує тривалість активації АКТ (наприклад, активації, індукованої екзогенним IGF-1), інгібує фосфорилювання серину IRS-1, інгібує деградацію IRS-1, інгібує або змінює субклітинну локалізацію CXCR4, інгібує секрецію VEGF, зменшує експресію цикліну D2, зменшує експресію сурвівіну, інгібує IL-6-індукований ріст клітин множинної мієломи, інгібує проліферацію ракових клітин, збільшує апоптоз, збільшує зупинку клітинного циклу, збільшує розщеплення полі(АДФ-рибоза)полімерази, збільшує розщеплення каспази-8/каспази-9, змінює або інгібує передачу сигналу в шляхах фосфатидилінозитол-3-кінази/АКТ/mTOR і/або циклін D1/ретинобластоми, інгібує ангиогенез, і/або інгібує утворення остеокластів. У деяких варіантах здійснення похідне рапаміцину зберігає одну або декілька подібних біологічних, фармакологічних, хімічних і/або фізичних властивостей (у тому числі, наприклад, функціональність) рапаміцину. У деяких варіантах здійснення це похідне рапаміцину має принаймні приблизно 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % активності рапаміцину. Наприклад, зменшення розміру пухлини, кількості ракових клітин або швидкості росту пухлини, яке викликає похідне рапаміцину, складає переважно принаймні 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % відповідного зменшення, що викликає та сама кількість рапаміцину. Одна зразкова похідне рапаміцину включає в себе бензоїлрапаміцин, такий як бензоїлрапаміцин, описаний в абзаці [0022] WO 2006/089207, включений тут як посилання в його повному обсязі. Інші зразкові похідні рапаміцину включають у себе WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SiiA-9268A, оксаазациклогентриаконтин, темсіролімус (CCI 779 (Wyeth)), еверолімус (RAD 001 (Novartis)), пімекролімус (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573 і Біолімус A9.

Якщо немає інших зазначень, "індивідуум (індивід)" позначає в цьому контексті ссавця, що включає в себе, але не обмежується ними, приматів, людину, корів, коней, котів, собак або гризунів.

У даному контексті, "обробка" або "лікування" позначає підхід для одержання сприятливих або бажаних результатів, у тому числі клінічних результатів. Для цілей цього винаходу, сприятливі або бажані клінічні результати включають у себе, але не обмежуються ними, один із наступних результатів: зменшення одного або декількох симптомів, що походять з цього захворювання, зменшення ступеня цього захворювання, стабілізацію цього захворювання (наприклад, запобігання або сповільнення погіршення цього захворювання), запобігання або сповільнення поширення (наприклад, метастазування) цього захворювання, запобігання або сповільнення виникнення або рецидиву цього захворювання, затримку або сповільнення прогресування цього захворювання, ослаблення стану цього захворювання, забезпечення ремісії (часткової або загальної) цього захворювання, зменшення дози одного або декількох інших лікарських засобів, необхідних для лікування цього захворювання, сповільнення прогресування цього захворювання, поліпшення якості життя і/або продовження виживання. У деяких варіантах здійснення ця композиція зменшує один або декілька симптомів, асоційованих із раком, принаймні на приблизно 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % порівняно з відповідним симптомом у тому самому суб'єкті до лікування або порівняно з відповідним симптомом в інших суб'єктах, що не одержують цієї композиції. У термін "лікування" включене також зменшення патологічних ускладнень раку. Способи цього винаходу розглядають будь-які один або декілька з цих аспектів лікування.

У даному контексті, "затримка" розвитку раку означає відстрочку, перешкодження, сповільнення, гальмування, стабілізацію і/або відкладання розвитку цього захворювання. Ця затримка може мати тривалість часу, що варіюється, залежно від історії захворювання і/або індивідуума, що одержує лікування. Як очевидно кваліфікованому в даній галузі фахівцю, достатня або значуща затримка може, фактично, містити в собі запобігання, у тому змісті, що індивідуум не розвиває це захворювання. Спосіб, який "затримує" розвиток раку, є способом, який зменшує імовірність розвитку захворювання в конкретних межах часу і/або зменшує ступінь цього захворювання в конкретних межах часу, порівняно з контролем, що не використовує цей спосіб. Такі порівняння звичайно ґрунтуються на клінічних дослідженнях, що використовують статистично значущу кількість суб'єктів. Розвиток раку може бути детектований із використанням стандартних способів, таких як рутинні фізичні дослідження, мамографія, візуалізація або біопсія. Розвитком може також називатися прогресування захворювання, що може бути спочатку недетектованим, і воно включає в себе появу, рецидив і прояв.

У даному контексті, індивідуум "із ризиком" є індивідуумом із ризиком розвитку раку. Індивідуум "із ризиком" може мати захворювання або може не мати детектованого захворювання перед використанням описаних тут способів лікування. Термін "із ризиком" означає, що індивідуум має один або декілька так званих факторів ризику, які є вимірюваними параметрами, що корелюють із розвитком раку, які описані тут. Індивідуум, що має один або декілька цих факторів ризику, має більш високу імовірність розвитку раку, ніж індивідуум без цього фактора ризику (без цих факторів ризику).

"Ад'ювантним сетингом (оточенням)" називають клінічні умови, в яких індивідуум мав рак в анамнезі і звичайно відповідав на терапію, яка включає в себе, але не обмежується ними, хірургію (наприклад, хірургічну резекцію), радіотерапію і хіміотерапію. Однак, унаслідок їхньої історії хвороби, ці індивідууми вважаються з ризиком розвитку цього захворювання. Лікуванням або введенням в "ад'ювантному сетингу" називають наступний спосіб лікування. Ступінь ризику (наприклад, у випадку, коли індивідуум у цьому ад'ювантному сетингу вважається пацієнтом із "високим ризиком" або "низьким ризиком", залежить від декількох факторів, найчастіше від ступеня захворювання при початковому лікуванні.

"Неоад'ювантним сетингом" називають клінічний сетинг, в якому цей спосіб проводять до первинної/дефінітивної терапії.

У даному контексті, "фармацевтично активною сполукою" називають хімічну сполуку, яка індукує бажаний ефект, наприклад, лікування, стабілізацію, запобігання і/або затримку раку.

У даному контексті, під "комбінованою терапією" мають на увазі першу терапію, яка включає в себе наночастинки, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, разом із другою терапією (наприклад, променевою терапією, хірургією або хіміотерапевтичним агентом), застосовною для лікування, стабілізації, запобігання і/або сповільнення раку. Введення "разом з" іншою сполукою включає в себе введення в одній і тій же або різних композиціях або послідовно, одночасно, або безперервно. У деяких варіаціях, комбінована терапія необов'язково включає в себе один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів, нефармацевтичних активних сполук і/або інертних речовин.

Термін "ефективна кількість" позначає таку кількість композиції (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носії), першої терапії, другої терапії або комбінованої терапії, яка в комбінації з її параметрами ефективності і токсичності повинна бути ефективною в конкретній терапевтичній формі на підставі знання фахівця-практика. У різних варіантах здійснення ефективна кількість композиції або терапії може (i) зменшувати кількість ракових клітин; (ii) зменшувати розмір пухлини; (iii) інгібувати, гальмувати, сповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти інфільтрацію ракових клітин у периферичні органи; (iv) інгібувати (наприклад, сповільнювати до деякої міри і переважно зупиняти) метастазування пухлини; (v) інгібувати ріст пухлини; (vi) запобігати або затримувати появу і/або рецидив пухлини; і/або (vii) послабляти до деякої міри один або декілька симптомів, асоційованих із цим раком. У різних варіантах здійснення ця кількість є достатньою для ослаблення, полегшення, зменшення і/або затримки одного або декількох симптомів раку.

У деяких варіантах здійснення кількість композиції, першої терапії, другої терапії або комбінованої терапії є достатньою для зменшення розміру пухлини, зменшення кількості ракових клітин або зменшення швидкості росту пухлини принаймні на приблизно 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % порівняно з відповідними розміром пухлини, кількістю ракових клітин або швидкістю росту пухлини у тому ж самому суб'єкті перед лікуванням або порівняно з відповідною активністю в інших суб'єктах, що не одержують це лікування. Можуть бути використані стандартні способи для вимірювання величини (розміру)

цього ефекту, такі як аналізи *in vitro* з очищеним ферментом, аналізи на основі клітин, моделі тварин або тестування на людині.

Як розуміють у даній галузі, "ефективна кількість" може бути у вигляді однієї або декількох доз, тобто для досягнення бажаного результату лікування можуть бути необхідними одна доза або множинні дози. Ефективна кількість може розглядатися в контексті введення одного або декількох терапевтичних агентів, а композиція наночастинок може розглядатися для надання в ефективній кількості, якщо, разом з одним або декількома іншими агентами, досягається або може бути досягнутий бажаний або сприятливий результат. Ці компоненти (наприклад, перша і друга терапії) у комбінованій терапії цього винаходу можуть вводитися послідовно, одночасно або безперервно з використанням тих самих або різних способів введення кожного компонента. Так, ефективна кількість комбінованої терапії включає в себе кількість першої терапії і кількість другої терапії, які, при введенні послідовно, одночасно або безперервно, дають бажаний результат.

"Терапевтично ефективною кількістю" називають кількість композиції (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носії), першої терапії, другої терапії або комбінованої терапії, достатню для одержання бажаного терапевтичного результату (наприклад, зменшення тяжкості або тривалості, стабілізації тяжкості або елімінації одного або декількох симптомів раку). Для терапевтичного застосування сприятливі або бажані результати включають у себе, наприклад, зменшення одного або декількох симптомів, що походять із цього захворювання (біохімічних, гістологічних і/або поведінкових (біхевіористичних), що включають у себе його ускладнення і проміжні патологічні фенотипи, що є присутніми під час розвитку цього захворювання, поліпшення якості життя осіб, які страждають від цього захворювання, зменшення дози інших лікарських засобів, необхідних для лікування цього захворювання, затримки прогресування цього захворювання і/або пролонгування виживання пацієнтів.

"Профілактично ефективною кількістю" називають кількість композиції (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носії), першої терапії, другої терапії або комбінованої терапії, достатню для запобігання або зменшення тяжкості одного або декількох майбутніх симптомів раку при введенні індивідууму, який є схильним до розвитку раку і/або у якого може розвинути рак. Для профілактичного застосування, сприятливі або бажані результати включають у себе, наприклад, такі результати, як елімінація або зменшення ризику, ослаблення тяжкості майбутнього захворювання або затримку появи цього захворювання (наприклад, затримку біохімічних, гістологічних і/або поведінкових симптомів цього захворювання, його ускладнень і проміжних патологічних фенотипів, що є присутніми під час майбутнього розвитку цього захворювання).

Термін "одночасне введення", у цьому контексті, позначає, що перший терапевтичний засіб і другий терапевтичний засіб у комбінованій терапії вводять із розділенням у часі, не більшим, ніж приблизно 15 хвилин, наприклад, не більшим, ніж приблизно 10, 5 хвилин або 1 хвилина. При одночасному введенні першої і другої терапій, перший і другий терапевтичні засоби можуть міститися в одній і тій же композиції (наприклад, композиції, що містить як перший, так і другий терапевтичні засоби) або в окремих композиціях (наприклад, перший терапевтичний засіб міститься в одній композиції і другий терапевтичний засіб міститься в іншій композиції).

У цьому контексті, термін "послідовне введення" означає, що перший терапевтичний засіб і другий терапевтичний засіб у комбінованій терапії вводять із розділенням у часі, більшим, ніж приблизно 15 хвилин, наприклад, більшим, ніж приблизно 20, 30, 40, 50, 60 або більше хвилин. Або перший терапевтичний засіб, або другий терапевтичний засіб може бути введений першим. Перший і другий терапевтичні засоби містяться в окремих контейнерах, які можуть міститися в одній і тій самій упаковці або в тому самому наборі, або в різних упаковках або наборах.

Термін "білки" стосується поліпептидів або полімерів амінокислот будь-якої довжини (у тому числі повної довжини або у вигляді фрагментів), що можуть бути лінійними або розгалуженими, містити модифіковані амінокислоти і/або бути перервані не-амінокислотами. Цей термін включає в себе також полімер амінокислот, що був модифікований природно або за допомогою втручання, у тому числі, наприклад, утворенням дисульфідних зв'язків, глікозилюванням, ліпидуванням, ацетилюванням, фосфорилюванням або будь-якою іншою маніпуляцією або модифікацією. У цей термін включені також, наприклад, поліпептиди, що містять один або декілька аналогів амінокислоти (у тому числі, наприклад, неприродні амінокислоти і т.д.), а також інші модифікації, відомі в даній галузі. Описані тут білки можуть бути такими, що зустрічаються в природі, тобто одержаними або зробленими з природного джерела (наприклад, крові), або синтезованими (наприклад, хімічно синтезованими або синтезованими способами рекомбінантних ДНК). Тут описані зразкові білки-носії.

Термін "антимікробний агент" стосується в цьому контексті агента, який здатний інгібувати (тобто затримувати, зменшувати, сповільнювати і/або запобігати) ріст одного або декількох мікроорганізмів. Значущий мікробний ріст може бути вимірний або виявлений рядом способів, відомих у даній галузі, таких як один або декілька з наступних: (i) мікробний ріст у композиції, який є достатнім для викликання одного або декількох шкідливих ефектів для індивідуума при введенні цієї композиції цьому індивідууму; (ii) більш ніж приблизно 10-кратне збільшення мікробного росту протягом певного періоду часу (наприклад, протягом 24-годинного періоду) після зовнішньої контамінації (наприклад,  $10 \cdot 10^3$  колонієутворюючих одиниць при температурі в діапазоні 20-25 °C). Інші показники значущого мікробного росту описані в U.S.S.N. 11/514,030, поданому 8/30/2006, який включений тут як посилання в його повному обсязі.

"Цукор", у цьому контексті, включає в себе, але не обмежується ними, моносахариди, дисахариди, полісахариди та їхні похідні або модифікації. Придатні цукри для описаних тут композицій включають у себе, наприклад, маніт, сахарозу, фруктозу, лактозу, мальтозу і трегалозу.

У даному контексті, під "фармацевтично прийнятним" або "фармакологічно сумісним" мають на увазі матеріал, який не є біологічно або іншим способом небажаним, наприклад, цей матеріал може бути включений у фармацевтичну композицію, що вводиться пацієнту, без викликання будь-яких значущих небажаних біологічних ефектів або шкідливої взаємодії із будь-яким з інших компонентів композиції, в якій він міститься. Фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти переважно задовольняють необхідні стандарти токсикологічного тестування і тестування приготування і/або включені в Inactive Ingredient Guide, що випускається U.S. Food and Drug administration.

У даному контексті, посилання "не" перед величиною або параметром звичайно позначає "інші, ніж" ця величина або цей параметр. Наприклад, якщо таксан не вводять, це означає, що вводять агент, інший, ніж таксан.

Посилання "приблизно" перед величиною або параметром включає в себе (й описує) варіанти, що націлені на цю величину або параметр per se. Наприклад, опис "приблизно X" включає в себе опис "X".

У цьому контексті та у доданій формулі винаходу, форми однини включають у себе і множину, якщо контекст не диктує явно іншого значення. Зрозуміло, що описані тут аспекти і варіанти цього винаходу включають у себе аспекти і варіанти, "що складаються" і/або "що складаються по суті з".

Способи лікування раку

Цей винахід забезпечує способи лікування раку в індивідуума (наприклад, людини), що передбачають введення цьому індивідууму ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін). Даний винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума (наприклад, людини), що передбачає введення цьому індивідууму ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що містять рапаміцин і альбумін. Ця терапія може бути монотерапією або знаходитися в контексті комбінованої терапії. Крім того, цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму ефективної кількості комбінації а) першої терапії, яка містить композицію, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) другої терапії, застосовної для лікування раку. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія включає в себе хірургію, променевою терапію, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію, ультразвукову терапію, фотодинамічну терапію і/або хіміотерапію (наприклад, одну або декілька сполук, застосовних для лікування раку). Зрозуміло, що посилання на способи й опис способів лікування раку нижче є ілюстративним і що цей опис стосується так само способів лікування раку й описує способи лікування раку з використанням комбінованої терапії.

Приклади типів раку, які можуть лікуватися способами цього винаходу, включають у себе, але не обмежуються ними, адренокортикальну карциному, ангіогенну мієлоїдну метаблазію, СНІД-асоційовані типи раку (наприклад, пов'язану зі СНІДом лімфому), анальний рак, рак апендикса, астроцитому (наприклад, мозочкову і мозкову), базально-клітинний рак, рак жовчних проток (наприклад, екстрапечінковий), рак сечового міхура, рак кістки, (остеосаркому і злоякісну фіброзну гістіоцитому), пухлину мозку (наприклад, гліому, гліому стовбура головного мозку, мозочкову або мозкову астроцитому (наприклад, пілоїдну (волосоподібну) астроцитому, дифузну астроцитому, анапластичну (злоякісну) астроцитому), злоякісну гліому, епендимому, олігодендрогліому, менінгіому, краніофарингіому, гемангіобластоми, медулобластоми, супратенторіальні недиференційовані нейроектодермальні пухлини, гліому зорового шляху і

гіпоталамуса і гліобластому), рак молочної залози, бронхіальні аденоми/карциноїди, карциноїдну пухлину (наприклад, шлунково-кишкову карциноїдну пухлину), рак невідомого походження, лімфому центральної нервової системи, рак шийки матки, рак ободової кишки, колоректальний рак, хронічні мієлопроліферативні порушення, рак ендометрію (наприклад, рак матки), епендимому, рак стравоходу, пухлини сімейства Юїнга, очний рак (наприклад, внутрішньоочну меланому і ретинобластому), рак жовчного міхура, рак шлунка, шлунково-кишкову карциноїдну пухлину, шлунково-кишкову стромальну пухлину (GIST), ембріонально-клітинну пухлину, (наприклад, екстракраніальну, екстрагонадну, оваріальну), гестаційну трофобластну пухлину, рак голови і шиї, гепатоцелюлярний рак (рак печінки) (наприклад, гепатичний рак і гепатому), гіпофарінгеальний рак, острівково-клітинну карциному (ендокринну підшлункову залозу), рак гортані, лейкоз, рак губ і порожнини рота, рак порожнини рота, рак печінки, рак легені (наприклад, дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, аденокарциному легені і плоскоклітинний рак легені), лімфоїдну неоплазму (наприклад, лімфому), медулобластому, меланому, мезотеліому, метастатичний плоскоклітинний рак шиї, рак порожнини рота, синдром множинної ендокринної неоплазії, мієлодиспластичні синдроми, мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання, рак порожнини носа та навколоносових пазух, назофарингеальний рак, нейробластому, нейроендокринний рак, орофарингеальний рак, рак яєчника (наприклад, епітеліальний рак яєчника, ембріонально-клітинну пухлину яєчника, пухлину яєчника з потенційною низькою злоякісністю), рак підшлункової залози, рак паращитовидної залози, рак статевого члена, перитонеальний рак, фарингеальний рак, феохромоцитому, пінеобластому і супратенторіальні недиференційовані нейроектодермальні пухлини, пухлину гіпофіза, плевролегеневу бластому, лімфому, недиференційовану лімфому центральної нервової системи (мікрогліому), легеневий лімфангіоматоз, ректальний рак, рак нирки, рак ниркових мисок і сечоводу (рак перехідних клітин), рабдіоміосаркому, рак слинних залоз, рак шкіри (наприклад, не-меланому (наприклад, плоскоклітинну карциному), меланому і карциному клітин Меркеля), рак тонкої кишки, плоскоклітинний рак, рак яєчок, рак горла, тимому і карциному вилочкової залози, рак щитовидної залози, туберозний склероз, рак сечовипускального каналу, рак піхви, рак вульви, пухлину Вільмса і післятрансплантаційне лімфопроліферативне порушення (PTLD), патологічну васкулярну проліферацію, асоційовану з факіоматозами, набряк (наприклад, набряк, асоційований із пухлинами головного мозку) і синдром Мейжа.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є лімфоїдним новоутворенням (неоплазмою) (наприклад, лімфоною). У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є лімфоїдною неоплазмою (наприклад, лімфоною).

У деяких варіантах здійснення лімфоїдна неоплазма (наприклад, лімфома) є В-клітинною неоплазмою. Приклади В-клітинних неоплазм включають у себе, але не обмежуються ними, неоплазми В-клітин-попередників (наприклад, лейкоз/лімфома В-клітин-попередників) і неоплазми периферичних В-клітин (наприклад, В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз/пролімфоцитарний лейкоз/дрібноклітинну лімфоцитарну лімфому (дрібноклітинну лімфоцитарну (SL) NHL), лімфоплазмацитоїдну лімфому/імуноцитому, лімфому клітин кори великого мозку (pallium), лімфому з фолікулярним центром, фолікулярну лімфому (наприклад, цитологічні ступені: I (дрібні клітини), II (змішані дрібні і великі клітини), III (великі клітини) і/або підтип: дифузійний тип і переважно дрібноклітинний тип), лімфому низького ступеня/фолікулярну не-ходжкінську лімфому (NHL), лімфому проміжного ступеня/фолікулярну NHL, В-клітинну лімфому маргінальної зони (наприклад, екстранодулярну (наприклад, MALT-тип +/- моноцитоїдні В-клітини) і/або нодулярну (+/- моноцитоїдні В-клітини)), лімфому селезінкової маргінальної зони (наприклад, +/- ворсинчасті лімфоцити), лейкомічний ретиноендотеліоз, плазмоцитому/мієлому плазматичних клітин (наприклад, мієлому і множинну мієлому), дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (наприклад, недиференційовану медіастинальну (тимусну) В-клітинну лімфому), дифузну NHL проміжного ступеня, лімфому Беркіта, В-клітинну лімфому високого ступеня, Беркіт-подібну імуобластну NHL високого ступеня, лімфобластну NHL високого ступеня, дрібноклітинну з нерозщепленими клітинами NHL високого ступеня, об'ємне захворювання NHL, пов'язану зі СНІДом лімфому, і макроглобулінемію Вальденстрема.

У деяких варіантах здійснення лімфоїдна неоплазма (наприклад, лімфома) є Т-клітинною і/або можливо НК-клітинною неоплазмою. Приклади Т-клітинної і/або можливої НК-клітинної неоплазм включають у себе, але не обмежуються ними, неоплазми Т-клітин-попередників

(лімфома/лейкоз Т-лімфобластів-попередників) і неоплазми периферичних Т-клітин і NK-клітин (наприклад, Т-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз/пролімфоцитарний лейкоз і великоклітинний гранулярний лімфоцитарний лейкоз (LGL) (наприклад, Т-клітинного типу і/або NK-клітинного типу), шкірну Т-клітинну лімфому (наприклад, грибоподібний мікоз (хвороба Алібера)/синдром (ретикульоз) Сезарі)), неспеціалізовані недиференційовані Т-клітинні лімфоми (наприклад, цитологічні категорії (наприклад, клітини середнього розміру, змішані середні і великі клітини), великі клітини, лімфоепітеліоїдні клітини, печінково-селезінкову  $\gamma\delta$ -Т-клітинну лімфому і підшкірну панікулітну (целюлітну) Т-клітинну лімфому), ангіоімунобластну Т-клітинну лімфому (AILD), ангіоцентричну лімфому, кишкову Т-клітинну лімфому (наприклад, асоційовану з +/- ентеропатією), Т-клітинну лімфому/лейкоз дорослих (ATL), анапластичну великоклітинну лімфому (ALCL) (наприклад, CD30+, Т- і нуль-клітинних типів), анапластичну великоклітинну лімфому і лімфому, подібну до лімфоми Ходжкіна).

У деяких варіантах здійснення лімфоїдна неоплазма (наприклад, лімфома) є хворобою Ходжкіна. Наприклад, хвороба Ходжкіна може бути переважно лімфоцитарним, нодулярним склерозом, зі змішаною насиченістю клітинами, із виснаженням лімфоцитів і/або збагаченням лімфоцитами.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є лейкозом. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є лейкозом. У деяких варіантах здійснення цей лейкоз є хронічним лейкозом. Приклади хронічного лейкозу включають у себе, але не обмежуються ними, хронічний мієлоцитарний І (гранулоцитарний) лейкоз, хронічний мієлогенний і хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL). У деяких варіантах здійснення цей лейкоз є гострим лейкозом. Приклади гострого лейкозу включають у себе, але не обмежуються ними, гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (наприклад, мієлобластний, промієлоцитарний, мієломоніцитарний, моноцитарний і еритролейкоз).

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку композиціями, що містять наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є рідкою пухлиною або плазмодитомою. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цим раком є рідка пухлина або плазмодитома. Плазмодитома включає в себе, але не обмежується нею, мієлому. Мієлома включає в себе, але не обмежується ними, плазмодитому, солітарну мієлому або множинну мієлому. У деяких варіантах здійснення ця плазмодитома є множинною мієломою.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є множинною мієломою. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є множинною мієломою. Приклади множинної мієломи включають у себе, але не обмежуються ними, множинну мієлому IgG, множинну мієлому IgA, множинну мієлому IgD, множинну мієлому IgE і несекреторну множинну мієлому. У деяких варіантах здійснення множинна мієлома є множинною мієломою IgG. У деяких варіантах здійснення множинна мієлома є множинною мієломою IgA. У деяких варіантах здійснення множинна мієлома є "стертою" або інертною мієломою. У деяких варіантах здійснення множинна мієлома є прогресуючою множинною мієломою. У деяких варіантах здійснення множинна мієлома може бути стійкою до лікарського засобу, такого як, але не тільки, бортезомід, дексаметазон (Dex-), доксорубіцин (Dox-) і мелфалан (LR).

У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з множинною мієломою (наприклад, *ras*, *PTEN*, *Rb1*, *MTS1/p16INK4A/CDKN2*, *MTS2/p15INK4B* і/або *p53*) або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з множинною мієломою. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум має мутацію *ras* або *PTEN*. У деяких варіантах здійснення ці ракові клітини залежать від шляху mTOR для трансляції однієї або декількох mRNA. У деяких варіантах здійснення ці ракові клітини не здатні синтезувати mPDK із використанням mTOR-незалежного шляху. У деяких

варіантах здійснення ці ракові клітини мають зменшену активність PTEN або не мають активності PTEN або мають зменшену експресію PTEN порівняно з нераковими клітинами. У деяких варіантах здійснення ці ракові клітини мають збільшену активність і/або експресію АКТ порівняно з нераковими клітинами.

5 У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення ця солідна пухлина включає в себе, але не обмежується ними, саркоми і карциноми, такі як фібросаркома, міксосаркома, ліпосаркома, хондросаркома, остеогенна саркома, хордома, ангіосаркома, ендотеліосаркома, лімфангіосаркома, лімфангіоендотеліосаркома, саркома Капоші, саркома м'яких тканин, 15 маткова сакронома/синовіома, мезотеліома, пухлина Юінга, лейоміосаркома, рабдоміосаркома, карцинома ободової кишки, рак підшлункової залози, рак молочної залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, плоскоклітинна карцинома, базально-клітинна карцинома, аденокарцинома, карцинома потових залоз, карцинома клітин сальних залоз, папілярна карцинома, папілярні аденокарциноми, цистаденокарцинома, медулярна карцинома, 20 бронхогенна карцинома, нирково-клітинна карцинома, гепатома, карцинома жовчних проток, хоріокарцинома, семіома, ембріональна карцинома, пухлина Вільмса, рак шийки матки, рак яєчок, рак легені, дрібноклітинний рак легені, рак сечового міхура, епітеліальна карцинома, гліома, астроцитом, медулобластома, краніофарингіома, епендімома, пінеалома, гемангіобластома, невринома слухового нерва, олігодендрогліома, менінгіома, меланома, 25 нейробластома і ретинобластома.

Таким чином, у деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення 30 забезпечені способи лікування раку молочної залози в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін. У деяких варіантах здійснення цей рак молочної залози є раком молочної залози ранньої стадії, неметастатичним раком молочної залози, запущеним раком молочної залози, раком молочної залози стадії IV, локально прогресуючим раком молочної залози, метастатичним раком молочної залози, раком молочної залози в стадії ремісії, раком 35 молочної залози в ад'ювантному сетингу або раком молочної залози в неоад'ювантному сетингу. У деяких конкретних варіантах здійснення рак молочної залози є раком у неоад'ювантному сетингу. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в запущеній стадії (запущених стадіях). У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку молочної залози (який може бути HER2-позитивним або HER2-негативним), у 40 тому числі, наприклад, запущеного раку молочної залози, раку молочної залози стадії IV, локально запущеного раку молочної залози і метастатичного раку молочної залози. У деяких варіантах здійснення цим індивідуумом може бути людина, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з раком молочної залози (наприклад, BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, 45 RAD51, AR, DIRAS3, ERBB2, TP53, AKT, PTEN і/або PI3K), або має одну або декілька зайвих копій гена (наприклад, одну або декілька зайвих копій гена HER2), асоційованого з раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає ідентифікацію популяції ракових пацієнтів (тобто популяцію раку молочної залози) на основі статусу рецепторів гормонів пацієнтів, що мають пухлинну тканину, яка не експресує ні ER, ні 50 PgR, і введення цій популяції пацієнтів ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін).

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей 55 рак є нирково-клітинним раком (який також називають раком нирки, нирковою аденокарциномою або гіпернефромою). У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є нирково-клітинним раком. У деяких варіантах здійснення нирково-клітинний рак є аденокарциномою. У 60 деяких варіантах здійснення клітинно-нирковий рак є світлоклітинним нирково-клітинним раком,



папілярним нирково-клітинним раком (який також називають хромофільним нирково-клітинним раком), хромофобним нирково-клітинним раком, нирково-клітинним раком збиральних протоків, гранулярним нирково-клітинним раком, змішаним гранулярним нирково-клітинним раком, нирковими ангіоміоліпомами або веретенотітинним нирково-клітинним раком. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з нирково-клітинним раком (наприклад, VHL, TSC1, TSC2, CUL2, MSH2, MLH1, INK4a/ARF, MET, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, IGF-1, IGF-1R, AKT і/або PTEN), або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з нирково-клітинним раком. У деяких варіантах здійснення нирково-клітинний рак асоційований із (1) синдромом фон Гіппеля-Ландау (VHL), (2) спадковим папілярним раком нирки (HPRC), (3) сімейною нирковою онкоцитомою (FRO), асоційованою із синдромом Берта-Хогга-Дубе (BHD) або (4) спадковою нирковою карциномою (HRC). Забезпечені способи лікування нирково-клітинного раку на будь-якій із чотирьох стадій, I, II, III або IV, відповідно до класифікації за стадіями American Joint Committee on Cancer (AJCC). У деяких варіантах здійснення нирково-клітинний рак є нирково-клітинним раком стадії IV.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуумі за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є раком передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку введенням цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є раком передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози є аденокарциномою. У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози є саркомою, нейроендокринною пухлиною, дрібноклітинним раком, раком проток або лімфоною. Забезпечені способи лікування раку передміхурової залози на будь-якій із чотирьох стадій, A, B, C або D, відповідно до системи стадійності Jewett. У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози є раком передміхурової залози стадії A (цей рак не може бути виявлений під час ректального дослідження). У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози є раком передміхурової залози стадії B (ця пухлина включає в себе більше тканини усередині передміхурової залози, вона може бути виявлена під час ректального дослідження або вона може бути виявлена за допомогою біопсії, яку виконують через високий рівень PSA). У деяких варіантах здійснення цей рак передміхурової залози є раком передміхурової залози стадії C (цей рак поширюється за межі передміхурової залози до прилеглих тканин). У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози є раком передміхурової залози стадії D. У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози може бути андроген-незалежним раком передміхурової залози (AIPC). У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози може бути андроген-залежним раком передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення цей рак передміхурової залози може бути таким, що не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак передміхурової залози може бути таким, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з раком передміхурової залози (наприклад, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4 і/або PTEN) або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з раком передміхурової залози.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуумі за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є раком легені. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку введенням цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є раком легені. У деяких варіантах здійснення цей рак є раком легені, таким як недрібноклітинний рак легені (NSCLC). Приклади NSCLC включають у себе, але не обмежуються ними, великоклітинну карциному (наприклад, великоклітинну нейроендокринну карциному, об'єднану великоклітинну нейроендокринну карциному, базалоїдну карциному, лімфоепітеліома-подібну карциному, світлоклітинну карциному і великоклітинну карциному з рабдоїдним фенотипом), аденокарциному (наприклад, ацинарну, папілярну (наприклад, бронхіолоальвеолярну карциному, немущинозну, муцинозну, змішаного муцинозного і немущинозного і невизначеного клітинного типу), солідну аденокарциному з муцином, аденокарциному зі змішаними підтипами, добре диференційовану фетальну аденокарциному, муцинозну (слизоутворювальну) (колоїдну) аденокарциному, муцинозну цистаденокарциному, персневидно-клітинну аденокарциному і світлоклітинну

аденокарциному), нейроендокринні пухлини легень і плоскоклітинну карциному (папілярну, світлоклітинну, дрібноклітинну і базалоїдну). У деяких варіантах здійснення NSCLC може бути, відповідно до класифікацій TNM, пухлиною стадії Т (первинною пухлиною), пухлиною стадії N (регіональними лімфатичними вузлами) або пухлиною стадії М (віддаленим метастазом). У деяких варіантах здійснення рак легені є карциноїдом (типovým або атипovým), аденосквамозною карциномою, циліндромою або карциномою слинних залоз (наприклад, аденокістозною карциномою або мукоепідермоїдною карциномою). У деяких варіантах здійснення рак легені є карциномою з плеоморфними, саркоматоїдними або саркоматозними елементами (наприклад, карциномами з веретеноподібними і/або гігантськими клітинами, веретенотітинною карциномою, гігантоклітинною карциномою, карциносаркомою або легеневою бластоною). У деяких варіантах здійснення цей рак є дрібноклітинним раком легені (SCLC; який також називають вівсяно-клітинною карциномою). Цей дрібноклітинний рак легені може бути дрібноклітинним раком обмеженої стадії, широкої стадії або рецидивуючої стадії. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, можливо асоційовані з раком легені (наприклад, SASH1, LATS1, IGF2R, PARK2, KRAS, PTEN, Kras2, Krag, Pas1, ERCC1, XPD, IL8RA, EGFR,  $\alpha$ 1-AD, EPHX, MMP1, MMP2, MMP3, MMP12, IL1 $\beta$ , RAS і/або AKT), або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з раком легені.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), де цей рак є раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку введенням цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення цей рак є гліомою, гліомою стовбурових клітин, мозочковою або мозковою астроцитомою (наприклад, пілоїдною астроцитомою, дифузною астроцитомою або анапластичною (злоякісною) астроцитомою), злоякісною гліомою, епендіомою, олігодендрогліомою, менінгіомою, краніофарингіомою, гемангіогліобластомами, медулобластою, супратенторіальними недиференційованими нейроектодермальними пухлинами, гліомою зорового шляху і гіпоталамуса або гліобластою. У деяких варіантах здійснення рак головного мозку є гліобластою (яку також називають поліформною гліобластою або астроцитомою стадії 4). У деяких варіантах здійснення ця гліобластома може бути стійкою до опромінення. У деяких варіантах здійснення ця гліобластома може бути чутливою до опромінення. У деяких варіантах здійснення ця гліобластома може бути інфратенторіальною. У деяких варіантах здійснення ця гліобластома є супратенторіальною. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з раком головного мозку (наприклад, гліобластою) (наприклад, NRP/B, MAGE-E1, MMACI-E1, PTEN, LOH, p53, MDM2, DCC, TP-73, Rb1, EGFR, PDGFR- $\alpha$ , PMS2, MLH1 і/або DMBT1), або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з раком головного мозку (наприклад, гліобластою) (наприклад, MDM2, EGFR і PDGR- $\alpha$ ).

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), де цей рак є меланомою. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку введенням цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є меланомою.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), де цей рак є раком яєчника. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку введенням цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, де цей рак є раком яєчника. У деяких варіантах здійснення цей рак є епітеліальним раком яєчника. Зразкові гістологічні класифікації епітеліального раку яєчника включають у себе: серозні цистоди (наприклад, серозні доброякісні цистаденоми, серозні цистаденоми з проліферувальною активністю епітеліальних клітин і ядерними патологіями, але без інфільтративного руйнівного росту, або серозні цистаденокарциноми), муцинозні (слизеутворювальні) цистоди (наприклад, муцинозні доброякісні цистаденоми, муцинозні цистаденоми з проліферувальною активністю епітеліальних клітин і ядерними патологіями, але без інфільтративного руйнівного росту, або

муцинозні цистаденокарциноми), ендометріюїдні пухлини (наприклад, ендометріюїдні доброякісні кісти, ендометріюїдні пухлини з проліферувальною активністю епітеліальних клітин і ядерними патологіями, але без інфільтративного руйнівного росту, або ендометріюїдні аденокарциноми), світлоклітинні (мезонефроїдні) пухлини (наприклад, доброякісні світлоклітинні пухлини, світлоклітинні пухлини з проліферувальною активністю епітеліальних клітин і ядерними патологіями, але без інфільтративного руйнівного росту, світлоклітинні або цистаденокарциноми), неklasифіковані пухлини, які не можуть бути віднесені ні до однієї з вищезгаданих груп, або інші злоякісні пухлини. У різних варіантах здійснення епітеліальний рак яєчника є раком стадії I (наприклад, стадії IA, IB або IC), стадії II (наприклад, стадії IIA, IIB або IIC), стадії III (наприклад, стадії IIIA, IIIB або IIIC) або стадії IV. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з раком яєчника (наприклад, BRCA1 або BRCA2), або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з раком яєчника (наприклад, одну або декілька зайвих копій гена HER2).

У деяких варіантах здійснення цей рак є ембріонально-клітинною пухлиною яєчника (гоноцитомою, герміномою). Зразкові гістологічні підтипи включають у себе дисгерміноми або інші ембріонально-клітинні пухлини (наприклад, пухлини жовткової протоки, такі як гепатоїдні або кишкові пухлини, ембріональні карциноми, оліембріоми, хоріокарциноми, або тератоми пухлини змішаних форм). Зразковими тератомами є незрілі тератоми, зрілі тератоми, солідні тератоми і кістозні тератоми (наприклад, дермоїдні кісти, такі як зрілі кістозні тератоми, і дермоїдні кісти зі злоякісним перетворенням). Деякі тератоми є монодермальними і високо спеціалізованими, наприклад, struma ovarii (аденома яєчника), карциноїд, struma ovarii (аденома яєчника) і карциноїд, або інші (наприклад, злоякісні нейроектодермальні пухлини та епендимомми). У деяких варіантах здійснення ембріонально-клітинна пухлина яєчника знаходиться в стадії I (наприклад, у стадії IA, IB або IC), стадії II (наприклад, у стадії IIA, IIB або IIC), стадії III (наприклад, у стадії IIIA, IIIB або IIIC) або в стадії IV.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є нейроендокринним раком. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з нейроендокринним раком (наприклад, TSC1, TSC2, IGF-1, IGF-1R і/або VHL), або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з нейроендокринним раком.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак є раком ободової кишки. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, яка має ген, генетичну мутацію або поліморфізм, асоційовані з раком ободової кишки (наприклад, RAS, AKT, PTEN, PI3K і/або EGFR), або має одну або декілька зайвих копій гена, асоційованого з раком ободової кишки.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується активацією PI3K або AKT. У деяких варіантах здійснення цим раком, що характеризується активацією PI3K і/або AKT, є HER2<sup>+</sup> рак молочної залози, хронічний мієлогенний лейкоз, рак яєчника, ендометріальний рак, саркома, плоскоклітинна карцинома голови і шиї або рак щитовидної залози. У деяких варіаціях, цей рак додатково характеризується ампліфікацією гена AKT.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується надекспресією цикліну D1. У деяких варіантах здійснення цей рак, що характеризується надекспресією цикліну D, є лімфомою клітин кори великого мозку (pallium) або раком молочної залози.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується надекспресією cMYC. У деяких варіантах здійснення цей рак, що характеризується надекспресією cMYC, є лімфомою Беркіта.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується надекспресією HIF. У деяких варіантах здійснення цей рак, що характеризується надекспресією HIF, є нирково-клітинною карциномою фон Гіппеля-Ландау. У деяких варіантах здійснення цей рак додатково містить мутацію VHL.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується втратою TSC1 і/або TSC2. У деяких варіантах здійснення цей рак, що характеризується втратою TSC1 і/або TSC2, є туберозним склерозом або легенеvim лімфангіоміоматозом.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується мутацією TSC2. У деяких варіантах здійснення цей рак, що характеризується мутацією TSC2, є нирковими ангіоміоліпомами.

У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), де цей рак характеризується мутацією PTEN. У деяких варіантах здійснення мутація PTEN є втратою функції PTEN. У деяких варіантах здійснення рак, що характеризується мутацією PTEN, є гліобластою, ендометріальним раком, раком передміхурової залози, саркомою або раком молочної залози.

У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є солідною пухлиною (тобто є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є карциномою. У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є саркомою. У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є лімфоною. У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення способи лікування, забезпечені тут, можуть бути також використані для лікування раку, який не є раком яєчника, раком головного мозку і/або раком передміхурової залози (тобто є іншим, ніж рак яєчника, рак головного мозку і/або рак передміхурової залози).

Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування первинної пухлини. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний також для лікування метастатичного раку (тобто раку, що метастазував з цієї первинної пухлини). Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування раку в запущеній стадії. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування раку в локально запущеній стадії. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування раку ранньої стадії. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування раку в стадії ремісії. У деяких із цих варіантів будь-якого із забезпечених тут способів лікування, цей рак мав рецидив після ремісії. У деяких варіантах будь-якого із забезпечених тут способів лікування цей рак є прогресуючим раком. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування раку, що по суті не піддається гормональній терапії. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування HER-2-позитивного раку. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування HER-2-негативного раку.

Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування індивідуума (наприклад, людини), який був діагностований як такий, що має рак, або можливо має рак. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може бути людиною, що виявляє один або декілька симптомів, асоційованих із раком. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум може мати запущене захворювання або захворювання меншого ступеня, таке як захворювання з низькою масою пухлини. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум знаходиться в ранній стадії раку. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум знаходиться в прогресуючій стадії

раку. У деяких варіантах здійснення будь-якого із забезпечених тут способів лікування цей індивідум може бути людиною, яка генетично або іншим способом є схильною (наприклад, має фактор ризику) до розвитку раку, яка була діагностована або не була діагностована як така, що має рак. У деяких варіантах здійснення ці фактори ризику включають у себе, але не обмежуються ними, вік, стать, расу, раціон, історію попереднього захворювання, присутність попередньої хвороби, генетичні (наприклад, спадкоємні) фактори і вплив навколишнього середовища. У деяких варіантах здійснення індивідуми з ризиком стосовно раку, включають у себе індивідумів, які мають родичів, що перенесли це захворювання, і індивідумів, ризик яких визначений аналізом генетичних або біохімічних маркерів.

Будь-який із забезпечених тут способів лікування може практикуватися в ад'ювантному сетингу. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може практикуватися в неоад'ювантному сетингу, тобто цей спосіб може проводитися перед первинною/дефінітивною терапією. У деяких варіантах здійснення будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування індивідума, який лікувався раніше. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування індивідума, який лікувався раніше не лікувався. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування індивідума, який знаходиться з ризиком розвитку раку, але не був діагностований як такий, що має рак. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний як терапія першої черги. Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний як терапія другої черги.

У деяких варіантах будь-якого із забезпечених тут способів лікування індивідуму не вводять таксан. У деяких варіантах здійснення таксан, що вводять, не є композицією наночастинок. У деяких варіантах здійснення композицію наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне, не вводять разом із таксаном. У деяких варіантах здійснення таксан не вводять індивідуму під час періоду часу, протягом якого цей індивідум одержує одну або декілька доз композиції наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення індивідума лікують таксаном до початку лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. Наприклад, цей індивідум міг одержувати таксан за один або декілька днів, за один або декілька тижнів, за один або декілька місяців або років до початку лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. В інших варіантах здійснення цей індивідум ніколи не одержував таксан до початку лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення цього індивідума лікують таксаном після лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. В інших варіантах здійснення цей індивідум ніколи не лікувався таксаном після закінчення лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення ця композиція, перша терапія і/або друга терапія не включає в себе таксан. В інших варіантах здійснення ця композиція, перша терапія і/або друга терапія включає в себе таксан. У деяких варіантах здійснення ця перша і/або друга терапії не включають у себе поліпептид SPARC або анти-SPARC-антитіло (тобто включають у себе інший компонент, ніж поліпептид SPARC або анти-SPARC-антитіло).

Будь-який із забезпечених тут способів лікування може бути використаний для лікування, стабілізації, запобігання і/або затримки раку будь-якого типу або будь-якої стадії. У деяких варіантах здійснення цей індивідум знаходиться у віці принаймні приблизно 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 або 85 років. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку послабляються або елімінуються. У деяких варіантах здійснення розмір пухлини, кількість ракових клітин або швидкість росту пухлини зменшується принаймні на приблизно 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 %. У деяких варіантах здійснення рак затримується або його запобігається.

#### Комбінована терапія

Даний винахід описує також способи лікування раку з використанням комбінованих терапій. Таким чином, у деяких варіантах здійснення індивідуму призначають також другу терапію, придатну для лікування раку. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія включає в себе хірургію, опромінення, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію, ультразвукову терапію, фотодинамічну терапію і/або хіміотерапію (одну або декілька сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей, застосовних для лікування раку). Зрозуміло, що посилення на способи та опис способів лікування раку, наведені вище, є зразковими і що цей опис є застосовним однаковою мірою до способів і включає в себе способи лікування раку з використанням комбінованої терапії.

В одному такому аспекті цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму ефективної кількості комбінації а) першої терапії, яка включає в себе композицію, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) другої терапії, застосовної для лікування раку. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія включає в себе хірургію, опромінення, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію, ультразвукову терапію, фотодинамічну терапію і/або хіміотерапію (одну або декілька сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей, застосовних для лікування раку). У деяких варіантах здійснення ці перша і/або друга терапії не включають у себе таксан. В інших варіантах здійснення ці перша і/або друга терапії включають у себе таксан. У деяких варіантах здійснення ці перша і/або друга терапії не містять поліпептид SPARC або анти-SPARC-антитіла.

У деяких варіантах здійснення цей винахід описує способи лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента. У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є будь-який із (і в деяких варіантах вибраний із групи, що складається з) антиметаболітних агентів (що включають у себе аналоги нуклеозидів), агентів на основі платини, алкілувальних агентів, інгібіторів тирозинкіназ, антрациклінових антибіотиків, вінкаалкалоїдів, інгібіторів протеасом, таксанів, модуляторів HER2/neu (таких як інгібітори HER2/neu, наприклад, Herceptin®), модуляторів EGFR (таких як інгібітори EGFR, наприклад, Erbitux®), модуляторів VEGFR, інгібіторів фарнозилтрансферази та інгібіторів топоізомерази. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент не є таксаном (тобто ця сполука є хіміотерапевтичним агентом, іншим, ніж таксан). Переважними комбінаціями лікарських засобів для послідовного або спільного введення або одночасного введення з наночастинками, що містять рапаміцин або його похідне білок-носії (наприклад, альбумін), є комбінації, які виявляють збільшену протиракову активність порівняно з компонентами, що окремо вводяться, особливо комбінації, які призводять до регресії раку і/або вилікуванню від раку.

Описаними тут хіміотерапевтичними агентами можуть бути самі ці агенти, їхні фармацевтично прийнятні солі та їхні фармацевтично прийнятні ефіри, а також стереоізмери, енантіомери, рацемічні суміші і т.ін. Описані хіміотерапевтичні агент або агенти можуть вводитися також у вигляді фармацевтичної композиції, що містить цей агент (агенти), причому ця фармацевтична композиція містить фармацевтично прийнятний носій, або т.ін.

Цей хіміотерапевтичний агент може бути присутнім у композиції наночастинок. Наприклад, у деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять принаймні один інший хіміотерапевтичний агент і білок-носії (такий як альбумін). У деяких варіантах здійснення цей спосіб передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, що містять принаймні один інший хіміотерапевтичний агент і білок-носії (такий як альбумін). У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є будь-який із (і в деяких варіантах вибраний із групи, що складається із) тіоколхіцину або його похідних (таких як димерний тіоколхіцин, що включає в себе, наприклад, pab-5404, pab-5800 і pab-5801) і гелданаміцину або його похідних (таких як 17-аліламіногелданаміцин (17-AAG)). У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є таксан або його похідне (наприклад, паклітаксел, доцетаксел і ортатаксел). У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є 17-AAG. У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є димерний тіоколхіцин.

Тут забезпечений зразковий і необмежувачий перелік розглянутих хіміотерапевтичних агентів. Придатні хіміотерапевтичні агенти включають у себе, наприклад, вінкаалкалоїди (алкалоїди барвінку (Vinca)), агенти, які руйнують утворення мікротрубочок (такі як колхіцини та їхні похідні), антиангіогенні агенти, терапевтичні антитіла, націлені на EGFR агенти, націлений на тирозинкіназу агент (такий як інгібітори тирозинкіназ), комплекси перехідних металів, інгібітори протеасом, антиметаболіти (такі як аналоги нуклеозидів), алкілувальні агенти, агенти на основі платини, антрациклінові антибіотики, інгібітори топоізомераз, терапевтичні антитіла, ретиноїди (такі як всі-транс-ретиноеві кислоти або їхні похідні); гелданаміцин або його похідне (таке як 17-AAG) та інші стандартні хіміотерапевтичні агенти, добре відомі в даній галузі.

У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є будь-який із (і в деяких варіантах вибраний із групи, що складається із) адріаміцину, колхіцину, циклофосфаміду, актиноміцину, блеомицину, даунорубіцину, доксорубіцину, епірубіцину, мітоміцину, метотрексату, мітоксантрону, фторурацилу, карбоплатину, кармустину (BCNU), метилу CCNU, цисплатину, етопозиду, епотетину альфа, інтерферонів (наприклад, IFN- $\alpha$ ), камптотецину і його похідних, летрозолу, панітумумабу (Vectibix®), фенестерину, топотекану, вінбластину, вінкрістину, тамоксифену, тіпіфарнібу (Zarnestra®), піпосульфану, nab-5404, nab-5800, nab-5801, Іринотекану, НКР, Ортатакселу, гемцитабіну, Herceptin®, вінорелбіну, Doxil®, капецитабіну, Alimta®, Avastin®, Velcade®, Tarceva®, Neulasta®, Лапатинібу, Сорафенібу, їхніх похідних, хіміотерапевтичних агентів, відомих у даній галузі, і т.ін. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є таксаном або його похідною (наприклад, паклітакселом, доцетакселом і ортатакселом). У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент не є таксаном.

У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є протипухлинний агент, у тому числі, але не тільки, карбоплатин, Navelbine® (вінорелбін), антрациклін (Doxil®), лапатиніб (GW57016), Herceptin®, гемцитабін (Gemzar®), капецитабін (Xeloda®), Alimta®, цисплатин, 5-фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід, Avastin®, Velcade® і т.ін.

У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є антагоніст інших факторів, які беруть участь у рості пухлини, таких як EGFR, Erb2 (також відомий як Herb), Erb3, Erb4 або TNF. Іноді, може бути також корисним введення цьому індивідууму одного або декількох цитокінів. У деяких варіантах здійснення цим терапевтичним агентом є агент, що інгібує ріст. Придатними дозами для інгібуючого ріст агента є дози, використовувані в даний час, і ці дози можуть знижуватися внаслідок комбінованої дії (синергізму) інгібуючого ріст агента і рапаміцину або його похідного. У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є хіміотерапевтичний агент, інший, ніж анти-VeGF-антитіло, HER2-антитіло, інтерферон і антагоніст HGF $\beta$ .

Посилання на хіміотерапевтичний агент у даному контексті стосуються хіміотерапевтичного агента або його похідних, і, отже, цей винахід розглядає і включає в себе будь-який із цих варіантів (агент; агент або похідне (похідні)). "Похідні" хіміотерапевтичного агента або іншого хімічного компонента включають у себе, але не обмежуються ними, сполуки, які є структурно подібними до цього хіміотерапевтичного агента або компонента, сполуки, які знаходяться в тому ж самому хімічному класі, що і цей хіміотерапевтичний агент або компонент, аналоги хіміотерапевтичних агентів або фармацевтично прийнятні солі хіміотерапевтичних агентів або їхніх похідних. У деяких варіантах здійснення похідне хіміотерапевтичного агента або компонент зберігає подібні хімічну і/або фізичну властивість (у тому числі функціональність) цього хіміотерапевтичного агента або компонента.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективною кількості інгібітора тирозинкінази. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективною кількості інгібітора тирозинкінази. Придатні інгібітори тирозинкінази включають у себе, наприклад, іматиніб (Gleevec®), нілотиніб, гефітиніб (Iressa®; ZD-1839), ерлотиніб (Tarceva®; OSI-774), сунітинібу малат (Sutent®), сорафеніб (Nexavar®) і Лапатиніб (GW562016; Tykerb). У деяких варіантах здійснення цим інгібітором тирозинкіназ є інгібітор множинних оборотних тирозинкіназ сімейства Erb1 (наприклад, лапатиніб). У деяких варіантах здійснення цим інгібітором тирозинкіназ є інгібітор єдиної оборотної тирозинкінази EGFR (наприклад, гефітиніб або ерлотиніб). У деяких варіантах здійснення інгібітором тирозинкінази є ерлотиніб. У деяких варіантах здійснення інгібітором тирозинкінази є інгібітор єдиної необоротної тирозинкінази EGFR (наприклад, EKB-569 або CL-387,785). У деяких варіантах здійснення інгібітором тирозинкінази є інгібітор множинних необоротних тирозинкіназ сімейства Erb (наприклад, канертиніб (CL-1033; PD183805), HKI-272, BIBW 2992 або HKI-357). У деяких варіантах здійснення інгібітором тирозинкінази є інгібітор множинних оборотних тирозинкіназ (наприклад, ZD-6474, ZD-6464, AEE 788 або XL647). У деяких варіантах здійснення цей інгібітор тирозинкінази інгібує гетеродимеризацію сімейства Erb (наприклад, BMS-599626). У деяких варіантах здійснення цей інгібітор тирозинкінази інгібує фолдинг (укладання) білка впливом на HSP90 (наприклад, бензохінон ансаміцин, IPI-504 або 17-AAG). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб інгібування проліферації пухлин, що експресують EGFR у ссавцеві, що передбачає введення

савцю, інфікованому такими пухлинами, ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і гефітиніб, причому гефітиніб вводять імпульсним введенням доз. У деяких варіантах здійснення інгібітором тирозинкінази є інгібітор BCR-Ab1. У деяких варіантах здійснення інгібітором тирозинкінази є інгібітор IGF-1R.

У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування недрібноклітинної карциноми легень. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку головного мозку (наприклад, гліобластоми). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування колоректального раку, шлунково-кишкової стромальної пухлини, раку передміхурової залози, раку яєчника або раку щитовидної залози. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку передміхурової залози (наприклад, запущеного раку передміхурової залози). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози, у тому числі для лікування метастатичного раку молочної залози і лікування раку молочної залози в неoad'ювантному сетингу. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування запущеної солідної пухлини. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування множинної мієломи. У деяких варіантах здійснення цей спосіб передбачає одночасне і/або послідовне введення принаймні одного блокатора, або інгібітора антагоніста EGFR. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум має активацію мутації (мутацій) у кіназному домені EGFR. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум має предків з Азії або Східної Азії. У деяких варіантах здійснення цей індивідуум є жінкою.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і б) ефективної кількості антиметаболітного агента (такого як аналог нуклеозиду, у тому числі, наприклад, аналоги пурину й аналоги піримідину). У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і б) ефективної кількості антиметаболітного агента. Одним антиметаболітним агентом є агент, який структурно подібний до метаболіту, але не може продуктивно використовуватися організмом. Багато антиметаболітних агентів перешкоджають продукуванню нуклеїнових кислот, РНК і ДНК. Наприклад, цей антиметаболіт може бути аналогом нуклеозиду, що включає в себе, але не обмежується ними, азацитидин, азатіоприн, капецитабін (Xeloda®), цитарабін, кладрибін, цитозинарабінозид (ага-С, цитосар), доксифлуридин, фторурацил (такий як 5-фторурацил), 9-(2-фосфонілметоксіетил)аденін, UFT, гідроксисечовину, гемцитабін, меркаптопурин, метотрексат, тіогуанін (такий як 6-тіогуанін). Інші антиметаболіти включають у себе, наприклад, L-аспарагіназу (Elspra), декарбазин (DTIC), 2-дезоксид-Д-глюкозу і прокарбазин (матулан) У деяких варіантах здійснення аналог нуклеозиду є будь-яким із (і деяких варіантах вибраним із групи, що складається із) гемцитабіну, фторурацилу і капецитабіну. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування метастатичного раку молочної залози або локально запущеного раку молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування першої черги метастатичного раку молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози в неoad'ювантному сетингу. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування будь-якого із NSCLC, метастатичного колоректального раку, раку підшлункової залози або запущеної солідної пухлини.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і б) ефективної кількості алкілувального агента. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і б) ефективної кількості алкілувального агента. Придатні алкілувальні агенти включають у себе, але не обмежуються ними, циклофосфамід (Цитоксан), мехлоретамін, хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BCNU), тіотепу, бусульфат, алкілсульфонати, етиленіміни, азотні аналоги гірчичного газу (іприту), фосфат естрамустину-натрію, іфосфамід, нітрозосечовини, ломустин і стрептозоцин. У деяких варіантах здійснення цей алкілувальний агент є циклофосфамідом. У деяких варіантах здійснення циклофосфамід вводять перед введенням композиції наночастинок. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку



молочної залози ранньої стадії. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози в ад'ювантному або неoad'ювантному сетингу.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості агента на основі платини. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективної кількості агента на основі платини. Придатні агенти на основі платини включають у себе, але не обмежуються ними, карбоплатин, цисплатин і оксалиплатин. У деяких варіантах здійснення агентом на основі платини є карбоплатин. У деяких варіантах здійснення агентом на основі платини є оксалиплатин. Автори цього винаходу спостерігали, що рапаміцин, інгібований оксалиплатином, індукував апоптоз залежним від дози чином. Це інгібування не пригнічувалося збільшенням кількості оксалиплатину до відношення 1:1 (за масою) цих двох лікарських засобів. Те ж саме спостерігали для Eloxatin® (ін'єкційного розчину оксалиплатину).

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку молочної залози (HER2-позитивного або HER2-негативного, у тому числі метастатичного раку молочної залози і запущеного раку молочної залози); раку легені (у тому числі запущеного NSCLC, NSCLC першої черги, SCLC, і запущених злоякісних солідних пухлин у легенях); раку яєчника; раку голови і шиї і меланоми (у тому числі метастатичної меланоми).

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості антрациклінового антибіотика. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективної кількості антрациклінового антибіотика. Придатні антрациклінові антибіотики включають у себе, але не обмежуються ними, Doxil®, актиноміцин, дактиноміцин, даунорубіцин (дауноміцин), доксорубіцин (адриаміцин), епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон і валрубіцин. У деяких варіантах здійснення цей антрациклін є будь-яким із (і в деяких варіантах вибраним із групи, що складається із) Doxil®, епірубіцину і доксорубіцину. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози ранньої стадії. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози в ад'ювантному або неoad'ювантному сетингу.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості вінкаалкалоїду. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективної кількості вінкаалкалоїду. Придатні вінкаалкалоїди включають у себе, наприклад, вінбластин, вінкрестин, віндезин, вінорелбін (Navelbine®) і VP-16. У деяких варіантах здійснення цим вінкаалкалоїдом є вінорелбін (Navelbine®). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози і раку легень стадії IV.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості інгібітора топоізомерази. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективної кількості інгібітора топоізомерази. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент є інгібітором топоізомерази, що включає в себе інгібітор топоізомерази I і топоізомерази II. Зразкові інгібітори топоізомераз включають у себе, але не обмежуються ними, камптотecin, такий як іринотекан і топотекан. Зразкові інгібітори топоізомерази II включають у себе, але не обмежуються ними, амсакрин, етопозид, етопозиду фосфат і теніпозид.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості антиангіогенного агента. У деяких варіантах здійснення цей винахід

забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективною кількості антиангіогенного агента. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування метастатичного раку молочної залози, раку молочної залози в ад'ювантному сетингу або неоад'ювантному сетингу, раку легені (такого як запущений NSCLC першої черги і NSCLC), раку яєчника і меланоми (у тому числі метастатичної меланоми).

Багато антиангіогенних агентів були ідентифіковані і відомі в даній галузі, у тому числі агенти, перераховані в списку Carmeliet and Jain (2000). Ці антиангіогенні агенти можуть бути такими, що зустрічаються в природі, або не зустрічаються в природі. У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є синтетичний антиангіогенний пептид. Наприклад, раніше повідомлялося, що антиангіогенна активність малих синтетичних проапоптичних пептидів зв'язана з двома функціональними доменами, одним, що уражає рецептори CD13 (амінопептидазу N) на мікросудинах пухлини, й іншим, що руйнує мітохондріальну мембрану після інтерналізації. Nat. Med. 1999, 5(9):1032-8. Було виявлено, що димерний пептид другої генерації, CNGRC-GG-d (KLAKLAK)2, названий HKP (Hunter Killer Peptide), поліпшував протипухлинну активність. Таким чином, у деяких варіантах здійснення цим антиангіогенним пептидом є HKP. У деяких варіантах здійснення цей антиангіогенний агент є іншим, ніж анти-VeGF-антитіло (таке як Avastin®). У деяких варіантах здійснення цей антиангіогенний агент є інгібітором із малою молекулою VEGFR (такого як VEGFR1, VEGFR2 і/або VEGFR3). Придатні інгібітори з малою молекулою VEGFR включають у себе, але не обмежуються ними, ваталаніб, AZD2171, пазопаніб (GW786034), Сунітиніб, AG013736, Сорафеніб, ZD6474, XL647 і XL999.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективною кількості інгібітора протеасом, такого як бортезоміб (Velcade). У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективною кількості інгібітора протеасом, такого як бортезоміб (Velcade).

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективною кількості терапевтичного антитіла. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективною кількості терапевтичного антитіла. Придатні терапевтичні антитіла включають у себе, але не обмежуються ними, анти-VEGF-антитіло (таке як Avastin® (бевацизумаб)), анти-HER2-антитіло (таке як Herceptin® (трастузумаб)), Erbitux® (цетуксимаб), Кампат (алемтузумаб), Міслотарг (гемтузумаб), Зевалін (ібритумомаб тіукстан, Ритуксан (ритуксимаб) і Веххаг (тозитумомаб)). У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є Erbitux® (цетуксимаб). У деяких варіантах здійснення цим хіміотерапевтичним агентом є терапевтичне антитіло, інше, ніж антитіло проти VEGF або HER2. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування HER2-позитивного раку молочної залози, у тому числі лікування запущеного раку молочної залози, лікування метастатичного раку, лікування раку молочної залози в ад'ювантному сетингу або в неоад'ювантному сетингу, раку легені (такого як запущений NSCLC першої черги і NSCLC), раку яєчника, раку голови і шиї і меланоми (у тому числі метастатичної меланоми). Наприклад, У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування HER2-позитивного метастатичного раку молочної залози в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму приблизно 54 мг – 540 мг рапаміцину або приблизно 30 мг/м<sup>2</sup>–300 мг/м<sup>2</sup> рапаміцину в композиції наночастинок один раз на тиждень протягом трьох тижнів із четвертим тижнем без введення, разом із введенням Herceptin®.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективною кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективною кількості анти-VeGF-антитіла. У деяких варіантах здійснення ці ефективні кількості композиції наночастинок рапаміцину або його похідного та анти-VeGF-антитіла синергічно інгібують проліферацію клітин (наприклад, ріст пухлинних клітин). У деяких варіантах здійснення інгібується принаймні приблизно 10 % (у тому числі, наприклад, принаймні приблизно 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або 100 %) проліферації клітин. У деяких варіантах здійснення цим анти-VeGF-антитілом є бевацизумаб (наприклад, Avastin®). У деяких варіантах

здійснення рапаміцин або його похідне в наночастинці в цій композиції вводять внутрішньовенним введенням. У деяких варіантах здійснення анти-VeGF-антитіло вводять внутрішньовенним введенням. У деяких варіантах здійснення як рапаміцин або його похідне в цій композиції наночастинок, так і анти-VeGF-антитіло вводять внутрішньовенним введенням.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування метастазування пухлини в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості анти-VeGF-антитіла. У деяких варіантах здійснення ці ефективні кількості композиції наночастинок рапаміцину або його похідного й анти-VeGF-антитіла синергічно інгібують метастазування пухлини. У деяких варіантах здійснення інгібуються принаймні приблизно 10 % (у тому числі, наприклад, принаймні приблизно 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або 100 %) метастазування. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб інгібування метастазування в лімфатичний вузол. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб інгібування метастазування в легеню. У деяких варіантах здійснення рапаміцином або його похідною є рапаміцин. У деяких варіантах здійснення цим анти-VeGF-антитілом є бевацизумаб (наприклад, Avastin®). У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне в наночастинці в цій композиції вводять внутрішньовенним введенням. У деяких варіантах здійснення анти-VeGF-антитіло вводять внутрішньовенним введенням. У деяких варіантах здійснення як рапаміцин або його похідне в цій композиції наночастинок, так і анти-VeGF-антитіло вводять внутрішньовенним введенням.

У деяких варіантах здійснення два або більш хіміотерапевтичних агенти вводять, поряд з рапаміцином або його похідною, у композиції наночастинок. Ці два або більш хіміотерапевтичних агенти можуть (але необов'язково) належати до різних класів хіміотерапевтичних агентів. Приклади цих комбінацій забезпечені тут. Розглядаються також і інші комбінації.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості антиметаболіту (такого як аналог нуклеозиду, наприклад, гемцитабін) і c) антрациклінового антибіотика (такого як епірубіцин). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, b) ефективної кількості антиметаболіту (такого як аналог нуклеозиду, наприклад, гемцитабін) і c) антрациклінового антибіотика (такого як епірубіцин). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози в неoad'ювантному сетингу. Наприклад, у деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування локально запущеного/запального раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму рапаміцину (наприклад, приблизно 30 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup> або, наприклад, приблизно 50 мг – 540 мг рапаміцину) у композиції наночастинок, кожні два тижні; 2000 мг/м<sup>2</sup> гемцитабіну кожні два тижні; і 50 мг/м<sup>2</sup> епірубіцину, кожні два тижні. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку молочної залози в ад'ювантному сетингу, що передбачає введення цьому індивідууму рапаміцину (наприклад, приблизно 30 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup> або, наприклад, приблизно 50 мг – 540 мг рапаміцину) у композиції наночастинок, кожні два тижні; 2000 мг/м<sup>2</sup> гемцитабіну кожні два тижні; і 50 мг/м<sup>2</sup> епірубіцину, кожні два тижні.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), b) ефективної кількості агента на основі платини (такого як карбоплатин) і c) терапевтичного антитіла (такого як анти-HER2-антитіло (наприклад, Herceptin®) і анти-VEGF-антитіло (наприклад, Avastin®). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, b) ефективної кількості агента на основі платини (такого як карбоплатин) і c) терапевтичного антитіла (такого як анти-HER2-антитіло (наприклад, Herceptin®) і анти-VEGF-антитіло (наприклад, Avastin®). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування будь-якого із запущеного раку молочної залози, метастатичного раку молочної залози, раку молочної залози в ад'ювантному сетингу і раку легені (у тому числі NSCLC і запущеного NSCLC). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування метастатичного раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму рапаміцину (наприклад, приблизно 30 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup> або, наприклад, приблизно 50 мг – 540 мг рапаміцину) у композиції наночастинок і карбоплатину,

AUC=2, де це введення проводять один раз на тиждень протягом трьох тижнів із четвертим тижнем без введення. У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає один раз на тиждень введення приблизно 2-4 мг/кг Herceptin®.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), b) ефективної кількості агента на основі платини (такого як карбоплатин) і c) вінкаалкалоїду (наприклад, Navelbine®). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, b) ефективної кількості агента на основі платини (такого як карбоплатин) і c) вінкаалкалоїду (наприклад, Navelbine®). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку легені.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), b) ефективної кількості алкілувального агента (наприклад, циклофосфаміду) і c) антрациклінового антибіотика (наприклад, адриаміцину). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, b) ефективної кількості алкілувального агента (наприклад, циклофосфаміду) і c) антрациклінового антибіотика (наприклад, адриаміцину). У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози ранньої стадії. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку молочної залози в ад'ювантному або неoad'ювантному сетингу. Наприклад, у деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку молочної залози ранньої стадії в індивідуума, що передбачає введення рапаміцину (наприклад, приблизно 30 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup> або, наприклад, приблизно 50 мг – 540 мг рапаміцину) у композиції наночастинок, 60 мг/м<sup>2</sup> адриаміцину і 600 мг/м<sup>2</sup> циклофосфаміду, причому це введення проводять один раз кожні два тижні.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості p110 $\alpha$ -специфічного інгібітора (наприклад, PX-866). У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає введення ефективної кількості інгібітора тирозинкінази (наприклад, гефітинібу або ерлотинібу). У деяких варіантах здійснення цей рак є недрібноклітинною карциномою легені.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості сполуки, що впливає на шлях MAPK (наприклад, сорафенібу (BAY49-9006)). У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає введення ефективної кількості інгібітора тирозинкінази (наприклад, гефітинібу або ерлотинібу). У деяких варіантах здійснення цей рак є недрібноклітинною карциномою легені. У деяких варіантах здійснення цей рак є раком головного мозку (наприклад, гліобластою).

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості іншого агента, що впливає на шлях передачі сигналу, що включає в себе рапаміцин як мішень. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості іншого агента, що впливає на шлях передачі сигналу, що включає в себе mTOR. У деяких варіантах здійснення цей інший агент впливає на шлях передачі сигналу, що включає в себе TORC1. У деяких варіантах здійснення цей інший агент впливає на шлях передачі сигналу, що включає в себе mTORC2. Ці шляхи передачі сигналу, що включають у себе mTOR, включають у себе, але не обмежуються ними, шлях PI3K/Akt і шлях cAMP/AMPK. Ці шляхи є зв'язаними один з одним. Таким чином, агент, що діє на один шлях передачі сигналу, часто діє і на інший шлях передачі сигналу (прямо або опосередковано).

У деяких варіантах здійснення шлях передачі сигналу, що включає в себе mTOR, є шляхом передачі сигналу PI3K/Akt. Наприклад, у деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної

кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості іншого агента, що інгібує активацію PI3K/Akt. У деяких варіантах здійснення цей рак є будь-яким із HER2+ раку молочної залози, хронічного мієлогенного лейкозу CML, раку яєчника, ендометріального раку, саркоми, SCCHN (плоскоклітинного раку голови і шиї) і раку щитовидної залози.

Описаний тут шлях передачі сигналу PI3/Akt включає в себе будь-які члени або компоненти, що прямо або опосередковано беруть участь у цьому каскаді трансдукції сигналу. Вони включають у себе, але не обмежуються ними, кіназу PI3, Akt, PDK1, RAPTOR (регуляторний асоційований білок у випадку mTOR), TSC1 (комплекс 1 туберозного склерозу), TSC2, PTEN (фосфатазу і гомолог тенецину) і ефектори, що стоять далі в каскаді, такі як циклін D, HIF1, HIF2, Glut1, LAT1 і c-Myc. Компоненти шляху передачі сигналу PI3/Akt можуть також містити в собі RHEB, Rictor, S6K, 4EBP1, cAMP, cAMPK, GβL, IRS, PIP2, PIP3, Rho, Ras, Ab1, PKC, eIF4E, PDGFR, VEGFR і VHL. Таким чином, агент, що впливає на (наприклад, інгібує) шлях передачі сигналу PI3K/Akt, може діяти через модуляцію будь-якого одного або декількох з цих компонентів.

У деяких варіантах здійснення цей інший агент інгібує кіназу PI3 (PI3K). Придатні інгібітори PI3K включають у себе, але не обмежуються ними, вортманін і його похідні або аналоги; целекоксиб і його аналоги, такі як OSU-03012 і OSU-03013; аналоги 3-дезоксид-міоїнозиту, такі як PX-316; аналоги 2'-заміщеного 3'-дезоксифосфатидилміоїнозиту; конденсовані гетероарилпохідні; 3-(імідазо[1,2-а]піридин-3-іл)похідні; Lu294002; похідні хіназолін-4-ону, такі як IC486068; похідні 3-(гетеро)арилокси-заміщеного бензо(b)тіофену: віридини, у тому числі напівсинтетичні віридини, такі як PX-866 (1S, 4E, 10R, 11R, 13S, 14R)-[4-діаліламінометил-6-гідрокси-1-метоксиметил-10,13-диметил-3,7,17-триоксо-1,3,4,7,10,11,12,13,14,15,16,17-додекагідро-2-окса-циклопента[а]фенантрен-11-іловий ефір) оцтової кислоти; і вортманін і його похідні.

У деяких варіантах здійснення цей інший агент інгібує кіназу Akt, у тому числі Akt1, Akt2 і Akt3. У деяких варіантах здійснення цей інший агент інгібує фосфорилування S473 кінази Akt людини, але не T308. У деяких варіантах здійснення ця друга сполука інгібує фосфорилування T308 кінази Akt людини, але не S473. У деяких варіантах здійснення цей інший агент інгібує фосфорилування як S473, так і T308 кінази Akt. У деяких варіантах здійснення цей інший агент перешкоджає мембранній локалізації кінази Akt. Придатні інгібітори кінази Akt включають у себе, але не обмежуються ними, Akt-1-1 (інгібує Akt1), Akt-1-1,2 (інгібує Akt1 і 2), API-59CJ-Ome, 1-H-імідазо[4,5-с]піридинілсполуки, індол-3-карбінол і його похідні, перифозин, ліпідні аналоги простого ефіру фосфатидилінозиту, трицирибін (TCN або API-2 або NCI-ідентифікатор: NSC 154020). У деяких варіантах здійснення цей інший агент є перифозином.

У деяких варіантах здійснення цей інший агент є інгібітором PDK1.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості іншого агента, який інгібує циклін D1 (наприклад, надекспресію цикліну D1). У деяких варіантах здійснення цей рак є будь-яким із лімфоми клітин великого мозку (pallium) і раку молочної залози.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості іншого агента, що інгібує надекспресію Мус. У деяких варіантах здійснення цей рак є лімфомою Беркіта.

У деяких варіантах здійснення цей інший агент інгібує HIF. У деяких варіантах здійснення цей HIF є HIF1. У деяких варіантах здійснення цей HIF є HIF2. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості іншого агента, що інгібує HIF (наприклад, надекспресію HIF). У деяких варіантах здійснення цей інший агент інгібує HIF-опосередкований ангіогенез. У деяких варіантах здійснення цей рак є RCC і хворобою фон Гіппеля-Ландау (VHL).

Інші інгібітори шляху передачі сигналу PI3K/Akt включають у себе, але не обмежуються ними, наприклад, FTY720 і UCN-01.

Хоча ці описані тут агенти називають іноді інгібіторами шляхів передачі сигналу, описані тут способи включають у себе застосування цих інгібіторів для лікування раку, незалежно від механізму або дії від того, яким чином досягається ця дія. Дійсно, визнається, що такі сполуки

можуть мати більше однієї мішені, і вихідна активність, відома для сполуки, може не бути цією активністю, яку сполука має *in vivo* при введенні суб'єкту або яка визначає його терапевтичну ефективність. Таким чином, опис сполуки як інгібітора шляху або білка-мішені (наприклад, Akt або mTOR) вказує на те, що сполука має таку активність, але ні в якому разі не обмежує сполуку тільки наявністю цієї активності при застосуванні у ролі терапевтичного або профілактичного агента.

Інші агенти, що можуть бути використані в комбінації з композиціями рапаміцину (або його похідного), описаними тут, включають у себе, наприклад, флавопіридол, антифолати, SN38, інгібітор резистентного білка раку молочної залози (такий як KO143 і фумітреморгін C).

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування запущеного раку молочної залози в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості карбоплатину. У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає введення ефективної кількості Herceptin® цьому індивідууму. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування метастатичного раку молочної залози в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості гемцитабіну. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування запущеного недрібноклітинного раку легені в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості карбоплатину.

У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає ідентифікацію популяції ракових пацієнтів (наприклад, популяції з раком молочної залози) на основі статусу рецепторів гормонів пацієнтів, що мають пухлинну тканину, що не експресує ні ER, ні PgR, і введення цій популяції пацієнтів ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін). У деяких варіантах здійснення цей спосіб додатково передбачає введення цій популяції пацієнтів ефективної кількості принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента. Цей принаймні один хіміотерапевтичний агент може вводитися одночасно або послідовно з наночастинками рапаміцину або його похідного. У деяких варіантах здійснення цей принаймні один інший хіміотерапевтичний агент включає в себе 5-фторурацил, епірубіцин і циклофосфамід (FEC), які вводять одночасно або послідовно. Ці способи можуть мати вищу ефективність у ER(-)/Pg(-) популяціях у всіх популяціях пацієнтів, як HER-2-позитивних, так і HER-2-негативних.

У деяких варіантах здійснення будь-якого із вищеописаних способів комбінованої терапії з хіміотерапевтичним агентом, забезпечена композиція, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін), і принаймні один інший хіміотерапевтичний агент. Описані тут композиції можуть містити ефективні кількості рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичного агента для лікування раку. У деяких варіантах здійснення цей хіміотерапевтичний агент і рапаміцин або його похідне присутні в цій композиції в попередньо визначеному співвідношенні, такому як співвідношення мас, описані тут. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує синергічну композицію ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне, й ефективну кількість принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента.

У деяких варіантах здійснення будь-якого із вищеописаних способів комбінованої терапії з хіміотерапевтичним агентом, цей винахід забезпечує композицію, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін), для застосування в лікуванні раку, причому зазначене застосування передбачає одночасне і/або послідовне введення принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить хіміотерапевтичний агент, для застосування в лікуванні раку, причому зазначене застосування передбачає одночасне і/або послідовне введення композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін). У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує композиції наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне, і композиції, що містять один інший хіміотерапевтичний агент, для одночасного і/або послідовного застосування для лікування раку.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку, що передбачає введення індивідууму ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін), одночасно і/або послідовно з хірургією, опроміненням, генотерапією, імунотерапією, трансплантацією кісткового мозку,

трансплантацією стовбурових клітин, гормональною терапією, прицільною терапією, кріотерапією, ультразвуковою терапією і/або фотодинамічною терапією. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку, що передбачає першу терапію, що передбачає введення наночастинок, які містять рапаміцин і альбумін, і другу терапію, що передбачає хірургію, опромінення, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію, ультразвукову терапію і/або фотодинамічну терапію. У деяких варіантах здійснення цей рак може бути раком передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія може бути гормональною терапією. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія може бути променевою терапією. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія може бути хірургією.

Введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного може виконуватися перед гормональною терапією, променевою терапією і/або хірургією, після гормональної терапії, променевої терапії і/або хірургії або одночасно з гормональною терапією, променевою терапією і/або хірургією. Наприклад, введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного може передувати або йти після гормональної терапії, променевої терапії і/або хірургії з інтервалами в діапазоні від хвилин до тижнів. У деяких варіантах здійснення період часу між першою і другою терапією є таким, що рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін) і гормональна терапія, променева терапія і/або хірургія будуть усе ще здатні виявляти вигідну комбіновану дію на клітину. У деяких варіантах здійснення може бути бажаним істотне продовження періоду часу для лікування, коли між цими двома терапіями проходять декілька днів – декілька тижнів.

Описана тут хірургія включає в себе резекцію, в якій усю ракову тканину або частину ракової тканини видаляють, вирізають і/або руйнують. Резекцією пухлини називають фізичне видалення принаймні частини пухлини. Крім резекції пухлини, лікування за допомогою хірургії включає в себе лазерну хірургію, кріохірургію, електрохірургію і мікроскопічно контрольовану хірургію (Mohs хірургію). Обговорюється також видалення з використанням поверхневої хірургії, передраків або нормальних тканин.

Гормональна терапія, променева терапія і/або хірургія можуть проводитися поряд із введенням хіміотерапевтичних агентів. Наприклад, індивідууму може бути спочатку введена композиція наночастинок, яка містить рапаміцин або його похідне, і принаймні один інший хіміотерапевтичний агент, а потім пацієнт може бути підданий гормональній терапії, променевій терапії і/або хірургії. Альтернативно, цей індивідуум може бути спочатку підданий гормональній терапії, променевій терапії і/або хірургії, після якої відбувається введення композиції наночастинок і принаймні одного іншого хіміотерапевтичного агента. Розглядаються також й інші комбінації.

Введення композицій наночастинок, описаних вище, разом із введенням хіміотерапевтичного агента є застосовним так само з гормональною терапією, променевою терапією і/або хірургією.

Термін гормональна терапія в даному контексті включає в себе, але не обмежується ними, терапію, що видаляє андрогени, терапію депривації андрогенів, терапію позбавлення гормонів, комбіновану гормональну блокаду, переривчасту гормональну терапію, неоад'ювантну гормональну терапію, неоад'ювантну супресію андрогенів і неоад'ювантну депривацію андрогенів. Андрогени, такі як тестостерон, регулюють ріст, диференціювання і швидкість апоптозу в передміхуровій залозі та її злоякісність. У деяких варіантах здійснення рак передміхурової залози може лікуватися з використанням загальної залежності раку передміхурової залози від андрогену за допомогою декількох терапій, які називають гормональною терапією.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) ефективної кількості агоніста гонадотропін-вивільняючого гормону (GnRH) (який також називають агоністом LHRH, агоністом рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинок, які містять рапаміцин і альбумін, і b) ефективної кількості агоніста GnRH. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін), для застосування в лікуванні раку, причому зазначене застосування передбачає одночасне і/або послідовне введення принаймні одного агоніста GnRH. Придатні терапевтичні агоністи GnRH

включають у себе, але не обмежуються ними, лейпролід, гoserелін, наферелін, метерелін, бусерелін, гісторелін, деслорелін і трипторелін.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), б) ефективної кількості агоніста GnRH і с) антиандрогену. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, б) ефективної кількості агоніста GnRH і с) антиандрогену. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення введення починають перед лікуванням агоністом GnRH і/або рапаміциномісною композицією наночастинок. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін), для застосування в лікуванні раку, причому зазначене застосування передбачає одночасне і/або послідовне введення принаймні одного агоніста GnRH або антиандрогену. У деяких варіантах здійснення антиандроген вводять перед агоністом GnRH і/або рапаміциномісною композицією наночастинок, і введення антиандрогену продовжують протягом принаймні першого місяця терапії з використанням агоніста GnRH. У деяких варіантах здійснення введення антиандрогену починається приблизно за 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 і 24 тижня до лікування агоністом GnRH і/або рапаміциномісною композицією наночастинок. Придатні терапевтичні агоністи GnRH включають у себе, але не обмежуються ними, лейпролід, гoserелін, наферелін, метерелін, бусерелін, гісторелін, деслорелін і трипторелін. Придатні терапевтичні антиандрогени включають у себе, але не обмежуються ними бікалутамід (Casodex), флутамід (Eulexin), ципротерон, нілутамід (Nilandron) та інші терапевтичні агенти, що є ефективними в кінцевому зменшенні рівнів циркулюючого андрогену до кастратного рівня.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і б) ефективної кількості антагоніста гонадотропін-вивільняючого гормону (GnRH) (який також називають антагоністом LHRH, антагоністом рилізінг-фактора лютеїнізуючого гормону). У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і б) ефективної кількості антагоніста GnRH. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування раку передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін, для застосування в лікуванні раку, причому зазначене застосування передбачає одночасне і/або послідовне введення принаймні одного антагоніста GnRH. Придатні терапевтичні антагоністи GnRH включають у себе, але не обмежуються ними, ацетат Cetorelix (Cetrotide), виготовлений Serono, ацетат Ganirelix (Antagon), виготовлений Organon International, Abarelix (Plenaxis), і т.ін.

В одному варіанті здійснення, цей спосіб передбачає введення терапевтично ефективної кількості рапаміциномісної композиції наночастинок у будь-якій одній або декількох із наступних часових точок: перед гормональною терапією, разом із гормональною терапією, під час гормональної терапії або після гормональної терапії, для лікування раку передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення цей спосіб передбачає введення терапевтично ефективної кількості рапаміциномісної композиції наночастинок або одночасно з гормональним терапевтичним агентом, або окремо від гормонального терапевтичного агента, для лікування раку передміхурової залози. Об'єднання терапевтично ефективної кількості одного або декількох стандартних лікарських засобів гормональної терапії і терапевтично ефективної кількості композиції наночастинок може призводити до синергічного ефекту в інгібуванні пухлини передміхурової залози (у тому числі регресії існуючої пухлини передміхурової залози).

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і б) ефективної кількості блокатора, або інгібітора антагоніста рецептора ендотеліну-А. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму а) ефективної кількості композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин і альбумін, і б) ефективної кількості блокатора, або інгібітора антагоніста рецептора ендотеліну-А. У деяких варіантах здійснення цей спосіб призначений для лікування



раку передміхурової залози (такого як запущений рак передміхурової залози). У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує фармацевтичні композиції, що містять наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (такий як альбумін), для застосування в лікуванні раку, причому зазначене застосування передбачає одночасне і/або

5 послідовне введення принаймні одного блокатора, або інгібітора антагоніста рецептора ендотеліну-А. Придатний терапевтичний блокатор, інгібітор або антагоніст рецептора ендотеліну-А включає в себе, але не обмежується ним, Атрасентан (ABT 627, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

Зрозуміло, що будь-які зі способів лікування раку, описаних тут (наприклад, у наведеному вище розділі "Способи лікування раку"), є застосовними до комбінованих терапій і включають у себе опис комбінованих терапій. У деяких варіантах будь-якого із описаних тут способів лікування, що стосуються комбінованої терапії, лікування комбінацією першої терапії (наприклад, композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне і білок-носії) і другою терапією (наприклад, однією або декількома сполуками, застосовними для лікування

10 раку) може призвести до адитивного або навіть синергічного (наприклад, більшого, ніж адитивного) результату порівняно з введенням будь-якої терапії окремо. У деяких варіантах здійснення використовують меншу кількість кожної фармацевтично активної сполуки у вигляді частини комбінованої терапії порівняно з кількістю, що звичайно використовують для індивідуальної терапії. Переважно, із використанням комбінованої терапії досягається та ж сама

20 або більша користь, ніж при використанні будь-якої із індивідуальних сполук окремо. У деяких варіантах здійснення та ж сама або більша терапевтична користь досягається з використанням меншої кількості (наприклад, схеми введення меншої дози або рідшого введення доз) фармацевтично активної сполуки в комбінованій терапії, ніж кількість, що використовують для індивідуальної терапії. Переважно, застосування малої кількості фармацевтично активної

25 сполуки призводить до зменшення кількості, тяжкості, частоти або тривалості одного або декількох побічних ефектів, асоційованих із цією сполукою.

У деяких варіантах здійснення будь-якого зі способів лікування, пов'язаних із комбінованою терапією, рапаміцин або його похідне і друга сполука (наприклад, хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент) присутні в одній композиції, що містить принаймні дві

30 різні наночастинки, причому деякі з цих наночастинок у цій композиції містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, а деякі з інших наночастинок у цій композиції містять другу фармацевтично активну сполуку і білок-носії. У деяких варіантах здійснення в наночастинках міститься тільки рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення одночасне введення рапаміцину або його похідного в цій композиції наночастинок може комбінуватися з

35 додатковими дозами рапаміцину і/або цієї другої сполуки.

У деяких варіантах здійснення будь-якого із наведених вище варіантів здійснення, пов'язаних з описаними тут комбінованими терапіями, першу і другу терапії вводять одночасно, або в одній і тій же композиції, або в окремих композиціях. У деяких варіантах здійснення ці

40 першу і другу терапії вводять послідовно, тобто, першу терапію вводять або до, або після введення першої і другої терапії. У деяких варіантах здійснення введення першої і другої терапій є співпадаючим, тобто, період введення першої терапії і період введення другої терапії частково збігаються один з одним. У деяких варіантах здійснення введення першої і другої терапій не співпадає. Наприклад, у деяких варіантах здійснення введення першої терапії закінчується до введення другої терапії. У деяких варіантах здійснення введення другої терапії

45 закінчується до введення першої терапії. У деяких варіантах здійснення друга терапія є променевою терапією. У деяких варіантах здійснення друга терапія є хірургією.

У деяких варіантах будь-якого із наведених вище варіантів здійснення, пов'язаних із комбінованою терапією, рак є раком ранньої стадії, неметастатичним раком, первинним раком, запущеним раком, локально запущеним раком, метастатичним раком, раком у стадії ремісії,

50 рецидивуючим раком, раком в ад'ювантному сетингу, раком у неоад'ювантному сетингу або раком, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмоцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком),

55 раком передміхурової залози, раком легені, меланомою, раком головного мозку (наприклад, гліобластомою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких

варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку.

У деяких варіантах будь-якого із вищеописаних варіантів здійснення, пов'язаних із комбінованою терапією, таксан не вводять індивідууму. У деяких варіантах здійснення таксан, що вводять, не є композицією наночастинок. У деяких варіантах здійснення композицію наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне, не вводять разом із таксаном. У деяких варіантах здійснення таксан вводять індивідууму під час періоду часу, коли цей індивідуум одержує одну або декілька доз композиції наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення індивідуума лікували таксаном до початку лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. Наприклад, індивідуум міг одержувати таксан один день або кілька днів, тижнів, місяців або років перед початком лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. В інших варіантах здійснення цей індивідуум ніколи не одержує таксан до початку лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення індивідуума лікують таксаном після лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. В інших варіантах здійснення цього індивідуума ніколи не лікують таксаном після закінчення лікування композицією наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне. У деяких варіантах здійснення ця композиція, перша терапія і/або друга терапія не містять таксан. В інших варіантах здійснення ця композиція, перша терапія і/або друга терапія містять таксан.

#### Введення доз і спосіб введення

Доза композиції цього винаходу, що вводиться індивідууму (такому як людина), може варіювати залежно від конкретної композиції, способу введення і конкретної стадії раку, що підлягає лікуванню. Ця кількість повинна бути достатньою для одержання бажаної реакції, такої як терапевтична або профілактична реакція проти раку. У деяких варіантах здійснення кількість цієї композиції є терапевтично ефективною кількістю. У деяких варіантах здійснення кількість цієї композиції є профілактично ефективною кількістю. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції знаходиться нижче рівня, що індукує токсикологічний ефект (тобто, ефект вище клінічно прийнятного рівня токсичності), або знаходиться на рівні, при якому потенційний побічний ефект може контролюватися або переноситися при введенні цієї композиції індивідууму.

У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного є кількістю, достатньою для збільшення базальної активності АКТ, збільшення фосфорилювання АКТ, збільшення активності PI3-кінази, збільшення тривалості активації АКТ (наприклад, активації, індукованої екзогенним IGF-1), інгібування секреції VEGF, зменшення експресії цикліну D2, зменшення експресії сурвівіну, інгібування IL-6-індукованого росту клітин множинної мієломи, інгібування проліферації ракових клітин, збільшення апоптозу, збільшення зупинки клітинного циклу, збільшення розщеплення полімерази полі(АДФ-рибози), збільшення розщеплення каспази-8/каспази-9, або зміни інгібування передачі сигналу в шляхах фосфатидилінозитол-3-кінази/AKT/mTOR і/або цикліну D1/ретинобластоми, інгібування ангиогенезу і/або інгібування утворення остеокластів.

У деяких варіантах здійснення цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума за рахунок введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективною кількістю композиції, що містить наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін, такий як сироватковий альбумін людини). У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції включена в будь-який із наступних діапазонів: приблизно 0,5 – приблизно 5 мг, приблизно 5 – приблизно 10 мг, приблизно 10 – приблизно 15 мг, приблизно 15 – приблизно 20 мг, приблизно 20 – приблизно 25 мг, приблизно 20 – приблизно 50 мг, приблизно 25 – приблизно 50 мг, приблизно 50 – приблизно 75 мг, приблизно 50 – приблизно 100 мг, приблизно 75 – приблизно 100 мг, приблизно 100 – приблизно 125 мг, приблизно 125 – приблизно 150 мг, приблизно 150 – приблизно 175 мг, приблизно 175 – приблизно 200 мг, приблизно 200 – приблизно 225 мг, приблизно 225 – приблизно 250 мг, приблизно 250 – приблизно 300 мг, приблизно 300 – приблизно 350 мг, приблизно 350 – приблизно 400 мг, приблизно 400 – приблизно 450 мг або приблизно 450 – приблизно 500 мг. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в ефективній кількості цієї композиції (наприклад, окремії (стандартній) лікарській формі) знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення концентрація рапаміцину в цій композиції є розведеною (приблизно 0,1 мг/мл) або концентрованою (приблизно 100 мг/мл), у тому числі, наприклад, будь-якою з приблизно 0,1 – приблизно 50 мг/мл, приблизно 0,1 – приблизно 20 мг/мл, приблизно 1 – приблизно 10 мг/мл, приблизно 2 мг/мл – приблизно 8 мг/мл, приблизно 4 – приблизно 6 мг/мл,

приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення концентрація рапаміцину дорівнює принаймні приблизно будь-якій концентрації з 0,5 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл або 50 мг/мл.

5 Зразкові ефективні кількості рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок включають у себе, але не обмежуються ними, будь-які кількості з приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>, 30 мг/м<sup>2</sup>, 50 мг/м<sup>2</sup>, 60 мг/м<sup>2</sup>, 75 мг/м<sup>2</sup>, 80 мг/м<sup>2</sup>, 90 мг/м<sup>2</sup>, 100 мг/м<sup>2</sup>, 120 мг/м<sup>2</sup>, 160 мг/м<sup>2</sup>, 175 мг/м<sup>2</sup>, 180 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, 210 мг/м<sup>2</sup>, 220 мг/м<sup>2</sup>, 250 мг/м<sup>2</sup>, 260 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup>, 350 мг/м<sup>2</sup>, 400 мг/м<sup>2</sup>, 500 мг/м<sup>2</sup>, 540 мг/м<sup>2</sup>, 750 мг/м<sup>2</sup>, 1000 мг/м<sup>2</sup> або 1080 мг/м<sup>2</sup> рапаміцину. У різних варіантах здійснення ця композиція включає в себе менше ніж приблизно 350 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup>, 250 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, 150 мг/м<sup>2</sup>, 120 мг/м<sup>2</sup>, 100 мг/м<sup>2</sup>, 90 мг/м<sup>2</sup>, 50 мг/м<sup>2</sup> або 30 мг/м<sup>2</sup> рапаміцину або його похідного. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного на одне введення менша, ніж приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>, 22 мг/м<sup>2</sup>, 20 мг/м<sup>2</sup>, 18 мг/м<sup>2</sup>, 15 мг/м<sup>2</sup>, 14 мг/м<sup>2</sup>, 13 мг/м<sup>2</sup>, 12 мг/м<sup>2</sup>, 11 мг/м<sup>2</sup>, 10 мг/м<sup>2</sup>, 9 мг/м<sup>2</sup>, 8 мг/м<sup>2</sup>, 7 мг/м<sup>2</sup>, 6 мг/м<sup>2</sup>, 5 мг/м<sup>2</sup>, 4 мг/м<sup>2</sup>, 3 мг/м<sup>2</sup>, 2 мг/м<sup>2</sup> або 1 мг/м<sup>2</sup>. У деяких варіантах здійснення ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції включена в будь-який із наступних діапазонів: приблизно 1 – приблизно 5 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 5 – приблизно 10 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 10 – приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 25 – приблизно 50 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 50 – приблизно 75 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 75 – приблизно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 100 – приблизно 125 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 125 – приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 150 – приблизно 175 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 175 – приблизно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 200 – приблизно 225 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 225 – приблизно 250 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 250 – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 300 – приблизно 350 мг/м<sup>2</sup> або приблизно 350 – приблизно 400 мг/м<sup>2</sup>. Переважно, ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції дорівнює приблизно 30 – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 100 – приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 120 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 130 мг/м<sup>2</sup> або приблизно 140 мг/м<sup>2</sup>.

У деяких варіантах здійснення будь-якого із вищеописаних аспектів, ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції включає в себе принаймні приблизно 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг або 20 мг/кг. У різних варіантах здійснення ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції включає в себе менше приблизно 350 мг/кг, 300 мг/кг, 250 мг/кг, 200 мг/кг, 150 мг/кг, 100 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг, 20 мг/кг, 10 мг/кг, 5 мг/кг або 1 мг/кг рапаміцину або його похідного.

Зразкові частоти введення доз включають у себе, але не обмежуються ними, один раз на тиждень без перерви; один раз на тиждень, три з чотирьох тижнів; один раз кожні три тижні; один раз кожні два тижні, один раз на тиждень, два з чотирьох тижнів. У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять приблизно один раз кожні 2 тижні, один раз кожні 3 тижні, один раз кожні 4 тижні, один раз кожні 6 тижнів або один раз кожні 8 тижнів. У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять принаймні приблизно 1×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6× або 7× (тобто щодня) протягом тижня. У деяких варіантах здійснення інтервали між кожними із введень є меншими, ніж приблизно 6 місяців, 3 місяці, 1 місяць, 20 днів, 15 днів, 12 днів, 10 днів, 9 днів, 8 днів, 7 днів, 6 днів, 5 днів, 4 дні, 3 дні, 2 дні або 1 день. У деяких варіантах здійснення інтервали між кожними із введень є більшими, ніж приблизно 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 8 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення схема введення доз не переривається. У деяких варіантах здійснення інтервал між кожними з введень дорівнює приблизно не більше тижня.

45 Введення композиції може бути пролонговане протягом тривалого періоду часу, наприклад, від приблизно одного місяця до приблизно семи років. У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять протягом періоду принаймні приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 або 84 місяців. У деяких варіантах здійснення рапаміцину або його похідне вводять протягом періоду принаймні одного місяця, причому інтервал між кожними із введень складає не більше приблизно тижня, причому доза рапаміцину або його похідного при кожному введенні дорівнює приблизно 0,25 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 75 мг/м<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 0,25 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 25 мг/м<sup>2</sup> або приблизно 25 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 50 мг/м<sup>2</sup>.

У деяких варіантах здійснення доза рапаміцину в композиції наночастинок може знаходитися в діапазоні 100-400 мг/м<sup>2</sup> при наданні в 3-тижневій схемі або 50-250 мг/м<sup>2</sup> при наданні 1 раз на тиждень. Переважно, кількість рапаміцину дорівнює приблизно 80- приблизно 180 мг/м<sup>2</sup> (наприклад, приблизно 100 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 120 мг/м<sup>2</sup>).

Інші схеми введення доз для введення композиції наночастинок (наприклад, композиції наночастинок рапаміцину/альбуміну) включають у себе, але не обмежуються ними, 100 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, без перерви; 75 мг/м<sup>2</sup> один раз на тиждень, 3 з чотирьох тижнів; 100 мг/м<sup>2</sup>,

один раз на тиждень, 3 з 4 тижнів; 125 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, 3 з 4 тижнів; 125 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, 2 з 3 тижнів; 130 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, без перерви; 175 мг/м<sup>2</sup>, один раз кожні 2 тижні; 260 мг/м<sup>2</sup>, один раз кожні два тижні; 260 мг/м<sup>2</sup>, один раз кожні 3 тижні; 180-300 мг/м<sup>2</sup>, кожні три тижні; 60-175 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, без перерви; 20-150 мг/м<sup>2</sup>, два  
5 рази на тиждень, і 150-250 мг/м<sup>2</sup> два рази на тиждень. Частота введення доз цієї композиції може коректуватися в ході цього лікування на основі рішення лікаря, що призначає введення.

У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять у дозі приблизно 20 – приблизно 40 мг/кг три рази на тиждень. У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять при  
10 приблизно 60 – приблизно 120 мг/м<sup>2</sup>, три рази на тиждень, або приблизно 90 мг/м<sup>2</sup> на день. У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять при приблизно 30 мг/кг на день. У деяких варіантах здійснення забезпечені способи лікування множинної мієломи відповідно до цих схем введення доз.

Ще в одному аспекті, цей винахід забезпечує спосіб лікування раку в індивідуума шляхом парентерального введення цьому індивідууму (наприклад, людині) ефективної кількості  
15 композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін, такий як сироватковий альбумін людини). У деяких варіантах здійснення цей спосіб є внутрішньовенним, внутрішньоартеріальним, внутрішньом'язовим або підшкірним. У різних варіантах здійснення вводять приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг рапаміцину або його похідного на  
20 дозу. У деяких варіантах здійснення в цій композиції не міститься таксан. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, що міститься в цій композиції.

Описані тут композиції можуть вводитися індивідууму (такому як людина) різними способами, що включають у себе, наприклад, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний,  
25 внутрішньочеревинний, внутрішньолегеновий, пероральний, інгаляційний, внутрішньоміхуровий, внутрішньом'язовий, внутрішньотрахеальний, підшкірний, внутрішньоочний, внутрішньооболонковий, трансмукозний і черезшкірний способи. У деяких варіантах здійснення може бути використана форма пролонгованого безперервного вивільнення цієї композиції. Наприклад, композиція цього винаходу може вводитися інгаляцією для лікування станів  
30 респіраторних шляхів. Ця композиція може бути використана для лікування респіраторних станів, таких як пневмофіброз, облітеруючий бронхооліт, рак легені, бронхоальвеолярна карцинома і т.д. В одному варіанті здійснення цього винаходу, наночастинки (наприклад, наночастинки альбуміну) сполук цього винаходу можуть вводитися будь-яким прийнятним способом, у тому числі, але не тільки, перорально, внутрішньом'язово, трансдермально,  
35 внутрішньовенно, через інгалятор або інші системи аерогенного доставляння, і т.ін. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне не є покриттям стента або не вводяться з використанням стента.

Частота введення доз рапаміцинівмісної композиції наночастинок і другої сполуки може коректуватися протягом ходу лікування на основі рішення лікаря, який призначає введення. У  
40 деяких варіантах здійснення першу і другу терапію вводять одночасно, послідовно або разом. При роздільному введенні, рапаміцинівмісна композиція наночастинок і друга сполука можуть вводитися з різною частотою введення або з різними інтервалами. Наприклад, рапаміцинівмісна композиція наночастинок може вводитися один раз на тиждень, у той час як друга сполука може вводитися частіше або рідше. У деяких варіантах здійснення може бути використана форма  
45 пролонгованого безперервного введення рапаміцинівмісної композиції наночастинок і/або другої сполуки. Різні форми і пристрої для досягнення пролонгованого вивільнення відомі в даній галузі. Може бути використана комбінація описаних тут конфігурацій (схем) введення.

#### Способи введення комбінованих терапій

У деяких варіантах здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування раку, що включає  
50 в себе першу терапію, що передбачає введення наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і другу терапію, що включає в себе хіміотерапію і/або гормональну терапію. У деяких варіантах здійснення цей спосіб включає в себе а) першу терапію, що передбачає введення індивідууму композиції, що містить наночастинки рапаміцину й альбуміну; і б) другу терапію, що включає в себе хіміотерапію і/або гормональну терапію.

Доза композиції цього винаходу, що вводиться індивідууму (наприклад, людині) у  
55 комбінованій терапії, може варіювати залежно від конкретної композиції, способу введення і конкретної стадії раку, що підлягає лікуванню. Ця кількість повинна бути достатньою для одержання бажаної реакції, такої як терапевтична або профілактична реакція проти раку. У деяких варіантах здійснення кількість цієї композиції є терапевтично ефективною кількістю. У  
60 деяких варіантах здійснення кількість цієї композиції є профілактично ефективною кількістю. У

деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції знаходиться нижче рівня, що індукує токсикологічний ефект (тобто, ефект вище клінічно прийнятного рівня токсичності), або знаходиться на рівні, при якому потенційний побічний ефект може контролюватися або переноситися при введенні цієї композиції індивідууму.

5 Композиція, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін) (яку також називають "композицією наночастинок"), і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент можуть вводитися одночасно (наприклад, із використанням одночасного введення) і/або послідовно (із використанням послідовного введення).

10 У деяких варіантах здійснення ця композиція наночастинок і ці хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент (у тому числі описані тут конкретні хіміотерапевтичні агенти) вводять одночасно. Термін "одночасне введення", у даному контексті, означає, що цю композицію наночастинок і цей хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент вводять із розділенням у часі не більше ніж приблизно 15 хвилин, наприклад, не більше  
15 ніж приблизно 10, 5 хвилин або 1 хвилини. При одночасному введенні цих лікарських засобів, рапаміцин або його похідне в наночастинках і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент можуть бути об'єднані в одній і тій же композиції (наприклад, композиції, що містить як наночастинки, так і хіміотерапевтичний агент) або знаходиться в окремих композиціях (наприклад, наночастинки містяться в одній композиції, а хіміотерапевтичний агент міститься в іншій композиції), і цей хіміотерапевтичний агент може бути присутнім в одній  
20 композиції, що містить принаймні два різних типи наночастинок, де деякі з наночастинок у цій композиції містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, а деякі інші наночастинки в цій композиції містять хіміотерапевтичний агент і білок-носії. Цей винахід розглядає і включає в себе такі композиції. У деяких варіантах здійснення одночасне введення рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок і хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента може комбінуватися з додатковими дозами рапаміцину або його похідного і/або хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента.

У деяких варіантах здійснення композицію наночастинок рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент вводять послідовно. Термін  
30 "послідовне введення", у даному контексті, означає, що рапаміцин або його похідне в цій композиції наночастинок і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент вводять із розділенням у часі більшим ніж приблизно 15 хвилин, наприклад, більшим ніж приблизно 20, 30, 40, 50, 60 або більше хвилин. Першими можуть вводитися або композиція наночастинок рапаміцину або його похідного, або хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент. Композиція наночастинок рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент містяться в окремих композиціях, що можуть міститися в одній і тій же упаковці або в різних упаковках.

У деяких варіантах здійснення введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента є  
40 співпадаючими, наприклад, період введення композиції наночастинок і період введення хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента перекриваються один з одним. У деяких варіантах здійснення введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента не є співпадаючим. Наприклад, у деяких варіантах здійснення введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного закінчується до введення хіміотерапевтичного агента і/або  
45 гормональної терапії. У деяких варіантах здійснення введення хіміотерапевтичного агента і/або гормональної терапії закінчується до введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного. Період часу між цими двома введеннями, що не співпадають, може знаходитися в діапазоні від приблизно двох до восьми тижнів, наприклад, приблизно дорівнювати чотирьом тижням.

Частота введення доз композиції наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне, і хіміотерапевтичного агента і/або гормональної терапії може коректуватися протягом ходу лікування на основі рішення лікаря, який призначає введення. При роздільному введенні композиція наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне, і хіміотерапевтичний агент  
55 і/або гормональна терапія можуть вводитися з різною частотою введення доз або інтервалів. Наприклад, композиція наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне, може вводитися один раз на тиждень, тоді як хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент може вводитися частіше або рідше. У деяких варіантах здійснення може бути використана форма пролонгованого безперервного вивільнення наночастинок, що містять рапаміцин або

його похідне, і/або хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента. У даній галузі відомі різні форми і пристрої для досягнення пролонгованого вивільнення.

Композиція наночастинок рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент можуть вводитися з використанням того самого способу введення або різних способів введення. У деяких варіантах здійснення (як для одночасного, так і для послідовного введення), рапаміцин або його похідне в композиції наночастинок і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний агент вводять у попередньо визначеному співвідношенні. Наприклад, у деяких варіантах здійснення масове співвідношення рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок і хіміотерапевтичного агента або гормонального терапевтичного агента дорівнює приблизно 1:1. У деяких варіантах здійснення це масове співвідношення може знаходитися в діапазонах приблизно 0,001 – приблизно 1 і приблизно 1000 – приблизно 1 або приблизно 0,01 – приблизно 1 і 100 – приблизно 1. У деяких варіантах здійснення це масове співвідношення рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок і хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента є меншим, ніж кожне зі співвідношень приблизно 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7,5:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 і 1:1. У деяких варіантах здійснення це співвідношення за масою рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок і хіміотерапевтичного агента або гормонального терапевтичного агента є більшим, ніж кожне зі співвідношень приблизно 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Розглядають також й інші співвідношення.

Дози, необхідні для рапаміцину або його похідного і/або хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента, можуть бути (але необов'язково) нижчими, ніж дози, що звичайно вимагаються при окремому введенні кожного агента. Таким чином, у деяких варіантах здійснення вводять субтерапевтичну кількість рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок і/або хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента. "Субтерапевтичною кількістю" або "субтерапевтичним рівнем" називають кількість, що менша, ніж кількість, яку звичайно використовують при введенні рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок і/або хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента окремо. Це зменшення може позначатися у величинах кількості, що вводиться в конкретному введенні, і/або кількості, що вводиться протягом конкретного періоду часу (зменшеній частоті).

У деяких варіантах здійснення вводять достатню кількість хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента, так що можна зменшити нормальну дозу рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок, необхідну для виконання одного і того ж ступеня лікування, принаймні на приблизно 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або більше. У деяких варіантах здійснення вводять достатню кількість рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок, так що можна зменшити нормальну дозу хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента, необхідного для виконання одного і того ж ступеня лікування, принаймні на приблизно 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або більше.

У деяких варіантах здійснення доза як рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок, так і хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента є зменшеною порівняно з відповідною звичайною дозою кожного із них при окремому введенні. У деяких варіантах здійснення як рапаміцин або його похідне в композиції наночастинок, так і хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент вводять при субтерапевтичному, наприклад, зменшеному рівні. У деяких варіантах здійснення доза цієї композиції наночастинок і/або хіміотерапевтичного агента є істотно меншою, ніж встановлена токсична доза (MTD). Наприклад, доза композиції наночастинок рапаміцину або його похідного і/або хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента є меншою, ніж приблизно 50 %, 40 %, 30 %, 20 % або 10 % MTD.

Може бути використана комбінація схем (конфігурацій) введення, описаних тут. Описані тут способи комбінованої терапії можуть виконуватися окремо або в комбінації з іншою терапією, такою як хірургія, променева терапія, генотерапія, імунотерапія, трансплантація кісткового мозку, трансплантація стовбурових клітин, гормональна терапія, прицільна терапія, кріотерапія, ультразвукова терапія, фотодинамічна терапія і/або хіміотерапія і т.ін. Крім того, суб'єкт, що має вищий ризик розвитку проліферативного захворювання, може одержувати лікування для інгібування і/або затримки розвитку цього захворювання.

Як буде зрозуміло фахівцям зі звичайною кваліфікацією в даній галузі, дози хіміотерапевтичних агентів і/або гормонального терапевтичного агента, що підходять, будуть приблизно дозами, використовуваними вже в клінічних терапіях, в яких цей хіміотерапевтичний агент і/або гормональний терапевтичний агент вводять окремо або в комбінації з іншими

хіміотерапевтичними агентами. Очевидно, буде мати місце варіювання дози залежно від стану, що підлягає лікуванню. Як описано вище, у деяких варіантах здійснення ці хіміотерапевтичні агенти і/або гормональні терапевтичні агенти можуть вводитися при зменшеному рівні.

Доза рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок буде варіювати залежно від характеру комбінованої терапії і конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок у комбінованій терапії включена в будь-який із наступних діапазонів: приблизно 0,5 – приблизно 5 мг, приблизно 5 – приблизно 10 мг, приблизно 10 – приблизно 15 мг, приблизно 15 – приблизно 20 мг, приблизно 20 – приблизно 25 мг, приблизно 20 – приблизно 50 мг, приблизно 25 – приблизно 50 мг, приблизно 50 – приблизно 75 мг, приблизно 50 – приблизно 100 мг, приблизно 75 – приблизно 100 мг, приблизно 100 – приблизно 125 мг, приблизно 125 – приблизно 150 мг, приблизно 150 – приблизно 175 мг, приблизно 175 – приблизно 200 мг, приблизно 200 – приблизно 225 мг, приблизно 225 – приблизно 250 мг, приблизно 250 – приблизно 300 мг, приблизно 300 – приблизно 350 мг, приблизно 350 – приблизно 400 мг, приблизно 400 – приблизно 450 мг або приблизно 450 – приблизно 500 мг. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в ефективній кількості цієї композиції наночастинок (наприклад, окремії (стандартній) лікарській формі) для комбінованої терапії знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення концентрація рапаміцину в цій композиції наночастинок для комбінованої терапії є розведеною (приблизно 0,1 мг/мл) або концентрованою (приблизно 100 мг/мл), у тому числі, наприклад, будь-якою з приблизно 0,1 – приблизно 50 мг/мл, приблизно 0,1 – приблизно 20 мг/мл, приблизно 1 – приблизно 10 мг/мл, приблизно 2 мг/мл – приблизно 8 мг/мл, приблизно 4 – приблизно 6 мг/мл, приблизно 5 мг/мл. У деяких варіантах здійснення концентрація рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок у комбінованій терапії дорівнює принаймні приблизно будь-якій концентрації з 0,5 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл або 50 мг/мл.

Зразкові ефективні кількості рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок для застосування в комбінованій терапії включають у себе, але не обмежуються ними, будь-які кількості з приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>, 30 мг/м<sup>2</sup>, 50 мг/м<sup>2</sup>, 60 мг/м<sup>2</sup>, 75 мг/м<sup>2</sup>, 80 мг/м<sup>2</sup>, 90 мг/м<sup>2</sup>, 100 мг/м<sup>2</sup>, 120 мг/м<sup>2</sup>, 160 мг/м<sup>2</sup>, 175 мг/м<sup>2</sup>, 180 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, 210 мг/м<sup>2</sup>, 220 мг/м<sup>2</sup>, 250 мг/м<sup>2</sup>, 260 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup>, 350 мг/м<sup>2</sup>, 400 мг/м<sup>2</sup>, 500 мг/м<sup>2</sup>, 540 мг/м<sup>2</sup>, 750 мг/м<sup>2</sup>, 1000 мг/м<sup>2</sup> або 1080 мг/м<sup>2</sup> рапаміцину. У різних варіантах здійснення ця композиція наночастинок рапаміцину або його похідного включає в себе менше ніж приблизно 350 мг/м<sup>2</sup>, 300 мг/м<sup>2</sup>, 250 мг/м<sup>2</sup>, 200 мг/м<sup>2</sup>, 150 мг/м<sup>2</sup>, 120 мг/м<sup>2</sup>, 100 мг/м<sup>2</sup>, 90 мг/м<sup>2</sup>, 50 мг/м<sup>2</sup> або 30 мг/м<sup>2</sup> рапаміцину або його похідного. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного на одне введення в комбінованій терапії менша, ніж приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>, 22 мг/м<sup>2</sup>, 20 мг/м<sup>2</sup>, 18 мг/м<sup>2</sup>, 15 мг/м<sup>2</sup>, 14 мг/м<sup>2</sup>, 13 мг/м<sup>2</sup>, 12 мг/м<sup>2</sup>, 11 мг/м<sup>2</sup>, 10 мг/м<sup>2</sup>, 9 мг/м<sup>2</sup>, 8 мг/м<sup>2</sup>, 7 мг/м<sup>2</sup>, 6 мг/м<sup>2</sup>, 5 мг/м<sup>2</sup>, 4 мг/м<sup>2</sup>, 3 мг/м<sup>2</sup>, 2 мг/м<sup>2</sup> або 1 мг/м<sup>2</sup>. У деяких варіантах здійснення ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції для застосування в комбінованій терапії включена в будь-який із наступних діапазонів: приблизно 1 – приблизно 5 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 5 – приблизно 10 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 10 – приблизно 25 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 25 – приблизно 50 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 50 – приблизно 75 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 75 – приблизно 100 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 100 – приблизно 125 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 125 – приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 150 – приблизно 175 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 175 – приблизно 200 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 200 – приблизно 225 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 225 – приблизно 250 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 250 – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 300 – приблизно 350 мг/м<sup>2</sup> або приблизно 350 – приблизно 400 мг/м<sup>2</sup>. Переважно, ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції дорівнює приблизно 30 – приблизно 300 мг/м<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 100 – приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 120 мг/м<sup>2</sup>, приблизно 130 мг/м<sup>2</sup> або приблизно 140 мг/м<sup>2</sup>.

У деяких варіантах здійснення будь-якого із вищеописаних аспектів, ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції наночастинок для застосування в комбінованій терапії включає в себе принаймні приблизно 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 7,5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг або 20 мг/кг. У різних варіантах здійснення ефективна кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції наночастинок для застосування в комбінованій терапії включає в себе менше приблизно 350 мг/кг, 300 мг/кг, 250 мг/кг, 200 мг/кг, 150 мг/кг, 100 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг, 20 мг/кг, 10 мг/кг, 5 мг/кг або 1 мг/кг рапаміцину або його похідного.

Зразкові частоти введення доз рапаміцину або його похідного в цій композиції наночастинок для застосування в комбінованій терапії включають у себе, але не обмежуються ними, один раз на тиждень без перерви; один раз на тиждень, три з чотирьох тижнів; один раз кожні три тижні; один раз кожні два тижні; один раз на тиждень, два з трьох тижнів. У деяких варіантах

здійснення цю композицію рапаміцину або його похідного в цій композиції наночастинок вводять у комбінованій терапії приблизно один раз кожні 2 тижні, один раз кожні 3 тижні, один раз кожні 4 тижні, один раз кожні 6 тижнів або один раз кожні 8 тижнів. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне в цій композиції наночастинок вводять у комбінованій терапії

5 принаймні приблизно 1×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6× або 7× (тобто щодня) протягом одного тижня. У деяких варіантах здійснення інтервали між кожними з введень у комбінованій терапії є більшими, ніж приблизно 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 8 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення схема введення доз не переривається. У деяких варіантах здійснення інтервал між кожними з введень дорівнює приблизно не більше тижня.

10 Введення рапаміцину або його похідного в цій композиції наночастинок у комбінованій терапії може бути пролонговане протягом тривалого періоду часу, наприклад, від приблизно одного місяця до приблизно семи років. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне в цій композиції наночастинок вводять протягом періоду принаймні приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 або 84 місяців. У деяких варіантах здійснення цю композицію рапаміцину або його похідного вводять протягом періоду принаймні приблизно

15 одного місяця, причому інтервал між кожними з введень складає не більше приблизно тижня, причому доза рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок при кожному введенні дорівнює приблизно 0,25 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 75 мг/м<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 0,25 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 25 мг/м<sup>2</sup> або приблизно 25 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 50 мг/м<sup>2</sup>.

20 У деяких варіантах здійснення доза рапаміцину в композиції наночастинок у комбінованій терапії може знаходитися в діапазоні 100-400 мг/м<sup>2</sup> при наданні в 3-тижневій схемі або 50-250 мг/м<sup>2</sup> при наданні в схемі один раз на тиждень. Переважно, кількість рапаміцину дорівнює приблизно 80 – приблизно 180 мг/м<sup>2</sup> (наприклад, приблизно 100 мг/м<sup>2</sup> – приблизно 150 мг/м<sup>2</sup>, наприклад, приблизно 120 мг/м<sup>2</sup>).

25 Інші схеми введення доз для введення композиції наночастинок (наприклад, композиції наночастинок рапаміцину/альбуміну) у комбінованій терапії включають у себе, але не обмежуються ними, 100 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, без перерви; 75 мг/м<sup>2</sup> один раз на тиждень, 3 з чотирьох тижнів; 100 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, 3 з 4 тижнів; 125 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, 3 з 4 тижнів; 125 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, 2 з 3 тижнів; 130 мг/м<sup>2</sup>, один раз на

30 тиждень, без перерви; 175 мг/м<sup>2</sup>, один раз кожні 2 тижні; 260 мг/м<sup>2</sup>, один раз кожні два тижні; 260 мг/м<sup>2</sup>, один раз кожні 3 тижні; 180-300 мг/м<sup>2</sup>, кожні три тижні; 60-175 мг/м<sup>2</sup>, один раз на тиждень, без перерви; 20-150 мг/м<sup>2</sup>, два рази на тиждень, і 150-250 мг/м<sup>2</sup> два рази на тиждень. Частота введення доз цієї композиції може коректуватися в ході цього лікування на основі рішення лікаря, що призначає введення.

35 Композиції наночастинок рапаміцину або його похідного, описані тут, можуть вводитися індивідууму (такому як людина) під час комбінованої терапії різними способами, що включають в себе, наприклад, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньочеревинний, внутрішньолегеневий, пероральний, інгаляційний, внутрішньоміхуровий, внутрішньом'язовий, внутрішньотрахеальний, підшкірний, внутрішньоочний, внутрішньооболонковий або

40 черешківний. Наприклад, ця композиція наночастинок може вводитися інгаляцією для лікування станів респіраторних шляхів. Ці композиції наночастинок рапаміцину або його похідного можуть бути використані для лікування респіраторних станів, таких як пневмофіброз, облітеруючий бронхооліт, рак легені, бронхоальвеолярна карцинома і т.д. У деяких варіантах здійснення ці композиції наночастинок вводять внутрішньовенно. У деяких варіантах здійснення

45 ці композиції наночастинок вводять перорально.

У деяких варіантах здійснення цю композицію наночастинок рапаміцину або його похідного і хіміотерапевтичний агент вводять відповідно до кожної зі схем введення доз, описаних у таблиці 1.

50 У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що передбачає введення цьому індивідууму: а) ефективної кількості композиції наночастинок, що містить рапаміцин або його похідне та альбумін, і b) ефективної кількості принаймні одного хіміотерапевтичного агента, забезпеченого в Рядках 1-53 у таблиці 1. У деяких варіантах здійснення цей рак є раком ранньої стадії, неметастатичним раком, первинним раком, запущеним раком, локально прогресуючим раком, метастатичним раком, раком у стадії ремісії,

55 рецидивуючим раком, раком в ад'ювантному сетингу, раком у неоад'ювантному сетингу або раком, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто, він є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмцитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком),

60 раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад,



- 5 гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциною (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку. У деяких варіантах здійснення один або декілька симптомів цього раку є ослабленими. У деяких варіантах здійснення цей рак затримується або попереджається.

Таблиця 1

№ ряду	Комбінація	Схема введення/доза
1.	RAPA + Карбоплатин + Герцептин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=2 D1, 8, 15 q4wk×6 Герцептин: 4 мг/кг на тиждень 1, 2 мг/кг усі наступні тижні
2.	Тільки RAPA (+Герцептин®)	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії
3.	RAPA+Навелбін® (±G-CSF)	L1: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Nav: 15 мг/м <sup>2</sup> L2: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Nav: 20 мг/м <sup>2</sup> L3: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Nav: 22,5 мг/м <sup>2</sup> L4: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Nav: 25 мг/м <sup>2</sup> L5: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Nav: 25 мг/м <sup>2</sup> qwk усі рівні
4.	RAPA+Xeloda®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Xeloda®: 825 мг/м <sup>2</sup> D1-14 q3wk
5.	RAPA +Антрациклін	
6.	RAPA+Гемцитабін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Gem: 1000 мг/м <sup>2</sup> qwk×2/3
7.	RAPA+Лапатиніб	Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Лапатиніб: початок при 1000 мг/д×2 дні
8.	RAPA+FEC (+Герцептин®)	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії FEC: 4 цикли (+Герцептин® для Her2+pts)
9.	RAPA +Карбоплатин +Авастин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=2 qwk D1, 8, 15 Авастин®: 10 мг/м <sup>2</sup> q2wk
10.	RAPA+Авастин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії + Авастин®
11.	RAPA+Xeloda®+ Лапатиніб	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії
12.	RAPA+Гемцитабін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Gem: 1259 мг/м <sup>2</sup> D1, 8 q3wk

Продовження таблиці 1

№ ряду	Комбінація	Схема введення/доза
13.	RAPA+Сутент®	
14.	RAPA+AC+G-CSF (+Герцептин®)	AC+G-CSF q2wk×4 потім RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії (+Герцептин® для HER2+pts)
15.	RAPA+AC+G-CSF (+Герцептин®)	Масивна доза AC+G-CSF потім RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії (+Герцептин® для HER2+pts)
16.	RAPA+AC	AC з наступним RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії
17.	RAPA+AC (+ G-CSF)	AC q2wk потім RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Rx тривалість 16 тижнів
18.	RAPA+AC (+Авастин®)	Масивна доза AC з наступним RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії (+Авастин® у HER2+pts)
19.	RAPA+AC	AC (наприклад, приблизно 60 мг/м <sup>2</sup> адриаміцину і 600 мг/м <sup>2</sup> циклофосфаміду один раз кожні два тижні) з наступним RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії
20.	RAPA+C +Neulasta®	AC з наступним RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії
21.	RAPA+FEC (+Герцептин®)	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії, потім 5-ФУ: 500 мг/м <sup>2</sup> q3wk Епірубіцин: 100 мг/м <sup>2</sup> (без Герцептину®) або Епірубіцин: 75 мг/м <sup>2</sup> (з Герцептином® для HER2+pts) Циклофосфамід: 500 мг/м <sup>2</sup> q3wk
22.	RAPA+ Гемцитабін+ Епірубіцин	Відгалуження 1: Неoad'ювант: Гем: 2000 мг/м <sup>2</sup> , RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії, Епі 50 мг/м <sup>2</sup> q2wk × 6 Відгалуження 2: Ад'ювант: Гем: 2000 мг/м <sup>2</sup> , RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії
23.	RAPA +Герцептин® +Навелбін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії+Герцептин®, потім Навелбін®+Герцептин®
24.	RAPA+Кабоплатин (+Герцептин®) +AC	TAC vs AC, потім RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії + карбо vs AC, потім RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії+карбо+Герцептин®
25.	RAPA +Капецитабін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Xeloda® 850 мг/м <sup>2</sup> D1-14 q3wk×4

Продовження таблиці 1

№ ряду	Комбінація	Схема введення/доза
26.	RAPA +Карбоплатин (+Авастин®)	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо qwk+Авастин® у HER2+pts
27.	RAPA +Карбоплатин +Герцептин® +Авастин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=5 +Герцептин® +Авастин® 4-тижневий цикл ×6
28.	RAPA+Лапатиніб	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Лапатиніб: 1000 мг/день
29.	RAPA +Капелітабін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Xeloda®: 1000 мг/м <sup>2</sup> D1-14 q3wk×4
30.	RAPA±Авастин®+АС (+G-CSF)	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії±Авастин®, потім А qwk+С щодня
31.	RAPA+АС	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії, потім АС
32.	RAPA +Карбоплатин +Авастин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=6 q3wk Авастин®: 15 мг/кг 4 цикли
33.	RAPA +Карбоплатин	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо, фіксований при AUC=6 q3wk
34.	RAPA +Карбоплатин +Авастин®	
35.	RAPA+Гемцитабін чи RAPA+Авастин®	
36.	RAPA +Карбоплатин +Авастин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=6 q3wk+Авастин®
37.	RAPA+Алимта®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії пеметрексед: 500 мг q3wk
38.	RAPA+Цисплатин	
39.	RAPA+Навелбін®+ Цисплатин	
40.	RAPA +Карбоплатин	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=6 q3wk
41.	RAPA +Капбоплатин	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Карбо: AUC=6
42.	RAPA+Авастин®	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Авастин®: 10 мг/м <sup>2</sup> q2wk

Продовження таблиці 1

№ ряду	Комбінація	Схема введення/доза
43.	RAPA+5-ФУ +Цисплатин	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії 5-ФУ: 750 мг/м <sup>2</sup> CIV×5 цисплатин: 75 мг/м <sup>2</sup> D1 з наступною XRT/хірургією
44.	RAPA+Цетуксимаб	
45.	RAPA +Сатраплатин	
46.	RAPA+Гемцитабін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Гемцитабін: 1000 мг/м <sup>2</sup> D1 і D8
47.	RAPA+Гефітиніб	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Гефітиніб, що починається при 1000 мг/д×2
48.	RAPA+Сорафеніб+ Карбоплатин	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Сорафеніб: D2-19 Карбо: AUC=6 D1
49.	RAPA +Капецитабін	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії+Xeloda® у діапазоні близько 500-2500 мг/м <sup>2</sup> (наприклад, будь-якій дозі з приблизно 550 мг/м <sup>2</sup> , 650 мг/м <sup>2</sup> , 85 мг/м <sup>2</sup> , 850 мг/м <sup>2</sup> , 100 мг/м <sup>2</sup> , 1250 мг/м <sup>2</sup> )
50.	RAPA+Гемцитабін	один раз на тиждень
51.	RAPA +антиангіогенний агент (агенти)	
52.	RAPA+інгібітор (інгібітори) протеасом	
53.	RAPA+інгібітор (інгібітори) тирозинкінази	
54.	RAPA+інгібітор (інгібітори) EGFR	

Як використано тут (наприклад, у таблиці 1), RAPA позначає композицію, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін); GW572016 стосується лапатинібу; Xel стосується капецитабіну або Xeloda®; бевацизумаб відомий також як Авастин; трастузумаб відомий також як Герцептин; пеметрексед відомий також як Алімта®; цетуксимаб відомий також як Ербітукс®; гефітиніб відомий також як Iressa®; FEC позначає комбінацію 5-фторурацилу, Епірубіцину і Циклофосфаміду; AC позначає комбінацію Адріаміцину плюс Циклофосфамід.

Як використано тут (наприклад, у таблиці 1), AUC позначає площу під кривою; q4wk позначає одну дозу кожні 4 тижні; q3wk позначає одну дозу кожні 3 тижні; q2wk позначає одну дозу кожні 2 тижні; qwk позначає одну дозу щотижня; qwk×3/4 позначає щотижневу дозу протягом 3 тижнів із 4 тижнем без введення; qwk×2/3 позначає щотижневу дозу протягом 2 тижнів із 3 тижнем без введення.

У деяких варіантах здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування раку, що включає в себе першу терапію, що передбачає введення наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і другу терапію, що включає в себе хірургію, променевою терапію, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію, ультразвукову терапію і/або фотодинамічну терапію. У деяких варіантах здійснення цей спосіб включає в себе а) першу терапію, що передбачає введення цьому індивідууму композиції, що містить наночастинки рапаміцину та альбуміну; і b) другу терапію, що передбачає хірургію, променевою терапію, генотерапію, імунотерапію, трансплантацію кісткового мозку, трансплантацію стовбурових клітин, гормональну терапію, прицільну терапію, кріотерапію,

ультразвукову терапію і/або фотодинамічну терапію. У деяких варіантах здійснення цей рак може бути раком передміхурової залози. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія є променевою терапією. У деяких варіантах здійснення ця друга терапія є хірургією.

Введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного може виконуватися до променевої терапії і/або хірургії, після променевої терапії і/або хірургії може збігатися з променевою терапією і/або хірургією. Наприклад, введення композиції наночастинок може передувати або йти після променевої терапії і/або хірургії з інтервалами в діапазоні від хвилин до тижнів. У деяких варіантах здійснення період часу між першою і другою терапією є таким, що наночастинки рапаміцину або його похідного і променева терапія/хірургія будуть усе іще здатні здійснювати вигідну комбіновану дію на цій клітині. Наприклад, рапаміцин або його похідне в композиції наночастинок можуть вводитися менше ніж за 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120 годин перед променевою терапією і/або хірургією. У деяких варіантах здійснення композицію наночастинок вводять за менше ніж 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів до променевої терапії/хірургії. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне в композиції наночастинок вводять після менше ніж 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 або 120 годин після променевої терапії і/або хірургії. У деяких варіантах здійснення може бути бажаним істотно продовження періоду часу для лікування, коли між цими двома терапіями проходять декілька днів – кілька тижнів.

Обговорювана тут променева терапія включає в себе, наприклад,  $\gamma$ -випромінювання, рентгенівське випромінювання (зовнішній пучок) і спрямоване доставляння радіоактивних ізотопів у пухлинні клітини. Обговорюються також інші форми факторів, що ушкоджують ДНК, такі як мікрохвилі та УФ-опромінення. Променева терапія може надаватися у вигляді єдиної дози або у вигляді серії малих доз у схемі введення часткових доз. Розглянута тут величина опромінення знаходиться в діапазоні приблизно 1 – приблизно 100 Гр (Грей), у тому числі, приблизно 5 – приблизно 80, приблизно 10 – приблизно 50 Гр або приблизно 10 Гр. Загальна доза може застосовуватися в схемі введення часткових доз. Наприклад, ця схема введення може містити в собі часткові індивідуальні дози 2 Гр. Діапазони доз для радіоактивних ізотопів широко варіюють і залежать від періоду напіврозпаду конкретного ізотопу і сили і типу випромінювання, що випускається.

Коли променева терапія включає в себе застосування радіоактивних ізотопів, цей ізотоп може бути кон'югований з агентом, що націлює, таким як терапевтичне антитіло, що несе цей радіонуклід до тканини-мішені. Придатні радіоактивні ізотопи включають у себе, але не обмежуються ними, аstatin<sup>211</sup>, вуглець<sup>14</sup>, хром<sup>51</sup>, хлор<sup>36</sup>, залізо<sup>57</sup>, кобальт<sup>58</sup>, мідь<sup>67</sup>, Eu<sup>152</sup>, галій<sup>67</sup>, водень<sup>3</sup>, йод<sup>123</sup>, йод<sup>131</sup>, індій<sup>111</sup>, залізо<sup>59</sup>, фосфор<sup>32</sup>, реній<sup>186</sup>, селен<sup>75</sup>, сірку<sup>35</sup>, технецій<sup>99m</sup> і/або ітрій<sup>90</sup>.

У деяких варіантах здійснення індивідуум піддають достатній дії променевої терапії для зменшення звичайної дози рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок, необхідної для виконання того ж самого ступеня лікування, принаймні приблизно на 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або більше. У деяких варіантах здійснення вводять достатню кількість рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок для зменшення звичайної дози випромінювання, необхідної для виконання такого ж самого ступеня лікування, принаймні приблизно на 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або більше. У деяких варіантах здійснення ця доза як рапаміцину або його похідного в композиції наночастинок, так і випромінювання зменшуються порівняно з відповідною звичайною дозою будь-якого із цих компонентів при застосуванні окремо.

У деяких варіантах здійснення це комбіноване введення композиції наночастинок рапаміцину або його похідного і променевої терапії робить супра-адитивний ефект. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне в композиції наночастинок вводять один раз у дозі приблизно 50 мг – 540 мг або приблизно 30 мг/м<sup>2</sup>–300 мг/м<sup>2</sup>, а променеву терапію виконують п'ять разів при 80 Гр на день.

Введення композицій наночастинок рапаміцину або його похідного, описаних вище, разом із введенням хіміотерапевтичного агента і/або гормонального терапевтичного агента так само є придатним для введення разом із променевою терапією і/або хірургією.

У деяких варіантах здійснення композицію наночастинок рапаміцину або його похідного і/або хіміотерапевтичний агент вводять разом із променевою терапією відповідно до будь-якої зі схем введення доз, описаних у таблиці 2.

У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб лікування раку в індивідуума, що включає в себе а) першу терапію, яка передбачає введення цьому індивідууму композиції, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне й альбумін; і b) другу терапію, що передбачає опромінення, як описано в рядках 1-11 у таблиці 2. У деяких варіантах здійснення

це введення композиції наночастинок і хіміотерапевтичного агента може бути будь-якою зі схем введення доз, зазначених у рядках 1-11 у таблиці 2. У деяких варіантах здійснення цей рак є раком ранньої стадії, неметастатичним раком, первинним раком, запущеним раком, локально прогресуючим раком, метастатичним раком, раком у стадії ремісії, рецидивуючим раком, раком в ад'ювантному сетингу, раком у неoad'ювантному сетингу або раком, що по суті не піддається гормональній терапії. У деяких варіантах здійснення цей рак є солідною пухлиною. У деяких варіантах здійснення цей рак не є солідною пухлиною (тобто він є іншим, ніж солідна пухлина). У деяких варіантах здійснення цей рак є плазмочитомою. У деяких варіантах здійснення цей рак є множинною мієломою, раком нирки (нирково-клітинним раком), раком передміхурової залози, раком легені, меланою, раком головного мозку (наприклад, гліобластою), раком яєчника або раком молочної залози. У деяких варіантах здійснення цей рак не є карциномою (тобто є іншим, ніж карцинома). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком ободової кишки (тобто є іншим, ніж рак ободової кишки). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком молочної залози (тобто є іншим, ніж рак молочної залози). У деяких варіантах здійснення цей рак не є раком яєчника, раком передміхурової залози або раком головного мозку.

Таблиця 2

№ ряду	Комбінація	Схема/доза
1	RAPA+опромінення	
2	RAPA+карбоплатин+опромінення	
3	RAPA+карбоплатин+опромінення	1 цикл індукції RAPA/Карбо, потім 2 або 3 рази на тиждень імпульс RAPA+опромінення
4	RAPA+карбоплатин+опромінення	
5	RAPA+карбоплатин+опромінення	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії+карбо+опромінення, потім RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії +карбо
6	RAPA+опромінення	
7	RAPA+Цетуксимаб+опромінення	
8	RAPA+Карбоплатин+5-ФУ+гідроксисечовина+опромінення	Індукція: RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії+карбо: AUC=2, потім співпадаюча хіміорадіотерапія: RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії; 5-ФУ; 600 мг/м <sup>2</sup> ; гідроксисечовина; 5000 мг BID
9	RAPA+Карбоплатин+Ербітукс®+опромінення	RAPA: Рапаміцин або його похідне: будь-які дози або схеми, описані вище для комбінованої терапії Ербітукс®: 400 мг/м <sup>2</sup> день 7, 250 мг/м <sup>2</sup> qwk×7 Карбо: AUC=1,5 qwk×7 IMRT
10	RAPA+Гемцитабін+опромінення	qwk
11	RAPA+Цисплатин+опромінення	

#### Метрономічні схеми терапії

Даний винахід забезпечує також метрономічні схеми терапії для будь-якого із описаних тут способів лікування і способів введення. Зразкові метрономічні схеми і варіанти для застосування метрономічних схем терапії обговорюються нижче й описані в U.S.S.N. 11/359,286, поданому 2/21/2006, опублікованому у вигляді U.S. Pub. No. 2006/0263434 (наприклад, такі, як описані в абзацах [0138]-[0157]), який включений як посилання в його повному вигляді. У деяких варіантах здійснення цю композицію наночастинок вводять протягом принаймні одного місяця, де інтервал між кожними із введень складає не більше ніж приблизно

одного тижня і де доза рапаміцину або його похідного при кожному введенні дорівнює приблизно 0,25 % – приблизно 25 % його максимальної переносимої дози при традиційній схемі введення доз. У деяких варіантах здійснення цю композицію наночастинок вводять протягом періоду принаймні двох місяців, де інтервал між кожними із введень складає не більше ніж

5 приблизно одного тижня і де доза рапаміцину або його похідного при кожному введенні дорівнює приблизно 1 % – приблизно 20 % його максимальної переносимої дози при традиційній схемі введення доз. У деяких варіантах здійснення доза рапаміцину або його похідного на одне введення складає менше, ніж 25 %, 24 %, 23 %, 22 %, 20 %, 18 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % або 1 % максимальної

10 переносимої дози. У деяких варіантах здійснення цю композицію наночастинок вводять принаймні приблизно 1х, 2х, 3х, 4х, 5х, 6х або 7х (тобто щодня) протягом одного тижня. У деяких варіантах здійснення інтервали між кожними із введень складають менше приблизно 6 місяців, 3 місяців, 1 місяця, 20 днів, 15 днів, 12 днів, 10 днів, 9 днів, 8 днів, 7 днів, 6 днів, 5 днів, 4 днів, 3 днів, 2 днів або 1 дня. У деяких варіантах здійснення інтервали між кожними із введень складають менше приблизно 1 місяця, 2 місяців, 3 місяців, 4 місяців, 5 місяців, 6 місяців, 8

15 місяців або 12 місяців. У деяких варіантах здійснення цю композицію вводять протягом періоду принаймні приблизно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 або 84 місяців.

#### Фармацевтичні агенти

Тут забезпечені композиції, що містять наночастинок, які містять рапаміцин, для

20 застосування в способах лікування раку, способах введення і схемах введення доз, описаних тут. У деяких варіантах здійснення рапаміцин може бути рапаміцином або його похідними або фармацевтично прийнятними солями, і, отже, цей винахід розглядає і включає в себе всі ці варіанти. Рапаміцин іноді називають в інших місцях сіролімусом, рапаммуном або рапамуном. Похідні рапаміцину включають у себе, але не обмежуються ними, сполуки, що є структурно

25 подібними з рапаміцином або стосуються того ж загального хімічного класу, що і рапаміцин.

У деяких варіантах здійснення це похідне рапаміцину зберігає одну або декілька схожих біологічних, фармакологічних, хімічних і/або фізичних властивостей (у тому числі, наприклад, функціональність) рапаміцину. У деяких варіантах здійснення це похідне рапаміцину має приблизно принаймні 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 %

30 активності рапаміцину. Наприклад, зменшення розміру пухлини, кількості ракових клітин або швидкості росту пухлини, що викликане похідною рапаміцину, складає переважно приблизно принаймні 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 100 % відповідного зменшення, що викликане тією ж самою кількістю рапаміцину. Одна зразкова похідне рапаміцину включає в себе бензоїлрапаміцин, такий як бензоїлрапаміцин, описаний в абзаці

35 [0022] WO 2006/089207, включений тут як посилання в його повному обсязі. Інші зразкові похідні рапаміцину включають у себе WY-090217, AY-22989, NSC-226080, SiA-9268A, оксаазациклогентриаконтин, темсіролімус (CCI 779 (Wyeth)), еверолімус (RAD 001 (Novartis)), пімекролімус (ASM981), SDZ-RAD, SAR943, ABT-578, AP23573 і Біолімус A9.

#### Білки-носії

Тут забезпечені композиції, що містять наночастинок, які містять рапаміцин і білок-носії, для

40 застосування в способах лікування раку, способах введення і схемах введення доз, описаних тут. У деяких варіантах здійснення рапаміцин може бути рапаміцином або його похідними або фармацевтично прийнятними солями, і, отже, цей винахід розглядає і включає в себе всі ці варіанти. У деяких варіантах здійснення цей білок-носії є альбуміном. У деяких варіантах

45 здійснення цей білок-носії є сироватковим альбуміном людини.

Приклади придатних білків-носіїв включають у себе білки, що виявляються звичайно в крові або плазмі, що включають у себе, але не обмежуються ними, альбумін, імуноглобулін, у тому числі IgA, ліпопротеїни, аполіпопротеїн В,  $\alpha$ -кислота-глікопротеїн,  $\beta$ -2-макроглобулін, тироглобулін, трансферин, фібронектин, фактор VII, фактор VIII, фактор IX, фактор X і т.ін. У

50 деяких варіантах здійснення цей білок-носії не є білком крові, а є таким, як казеїн,  $\alpha$ -лактальбумін або  $\beta$ -лактоглобулін. Ці білки-носії або можуть бути природного походження, або можуть бути одержані синтетично. У деяких варіантах здійснення цей фармацевтично прийнятний носій включає в себе альбумін, такий як сироватковий альбумін людини (HSA). HSA є високорозчинним глобулярним білком з  $M_r$  65K і складається з 585 амінокислот. HSA є найбільш численним білком у плазмі і відповідальний за 70-80 % колоїдного осмотичного тиску плазми людини. Амінокислотна послідовність HSA містить у цілому 17 дисульфідних містків, один вільний тіол (Cys 34) і один триптофан (Trp 214). Розглядаються й інші альбуміни, такі як бичачий сироватковий альбумін. Застосування таких альбумінів ссавців, що не є людиною, може бути придатним, наприклад, у контексті застосування цих композицій у ссавців, що не є

55

людиною, таких як ветеринарні тварини (у тому числі домашні улюбленці і сільськогосподарські тварини).

Сироватковий альбумін людини (HSA) має множинні гідрофобні сайти зв'язування (у цілому вісім для жирних кислот, ендogenous лiганду HSA) і зв'язує різноманітний набір лікарських засобів, особливо нейтральних і негативно заряджених гідрофобних сполук (Goodman et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed, McGraw-Hill New York (1996)). Два високоафінних сайти передбачалися в субдоменах IIA і IIIA HSA, що є у високому ступені елонгованими гідрофобними карманами із зарядженими залишками лізину та аргініну поблизу поверхні, які функціонують як точки приєднання для властивостей полярних лігандів (див., наприклад, 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), і Carter et al., *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994)).

Білок-носії (наприклад, альбумін) у цій композиції служить звичайно як носій для рапаміцину або його похідного, тобто, цей білок-носії у цій композиції робить рапаміцин або його похідне більш легко суспендованим/суспендованою у водному середовищі або сприяє підтримці суспензії порівняно з композиціями, що не містять білка-носія. Це може сприяти униканню застосування токсичних розчинників для солюбілізації рапаміцину або його похідного і за допомогою цього може зменшувати один або декілька побічних ефектів введення рапаміцину або його похідного в індивідуума (наприклад, людину). У деяких варіантах здійснення ця композиція є такою, що по суті не містить (наприклад, не містить) органічних розчинників або поверхнево-активних речовин. Композиція є "яка по суті не містить органічний розчинник" або "яка по суті не містить поверхнево-активну речовину", якщо кількість органічного розчинника або поверхнево-активної речовини в цій композиції є недостатньою для викликання одного або декількох побічних ефектів в індивідуума при введенні цієї композиції цьому індивідууму.

Рапаміцин є "стабілізованим" у водній суспензії, якщо він залишається суспендованим у водному середовищі (наприклад, без видимої преципітації або седиментації) протягом пролонгованого періоду часу, наприклад, протягом принаймні приблизно будь-якого періоду з 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 або 72 годин. Ця суспензія звичайно (але необов'язково) є придатною для введення індивідууму (наприклад, людині). Стабільність цієї суспензії звичайно (але необов'язково) оцінюють при температурі збереження, такий як кімнатна температура (наприклад, 20-25 °C) або в умовах холодильника (наприклад, 4 °C). Наприклад, суспензія є стабільною при температурі збереження, якщо вона не виявляє флокуляції або агломерації, видимої неозброєним оком, або при спостереженні під оптичним мікроскопом при збільшенні 1000×, при приблизно п'ятнадцяти хвилинах після готування цієї суспензії. Стабільність може також оцінюватися при умовах прискореного тестування, наприклад, при температурі, яка вище приблизно 40 °C.

У деяких варіантах здійснення ця композиція містить наночастинки, що містять рапаміцин і білок-носії (які в різних варіантах здійснення складаються по суті з рапаміцину і білка-носія). Коли рапаміцин знаходиться в рідкій формі, ці частинки або наночастинки називають також крапельками або нанокрапельками. У деяких варіантах здійснення рапаміцин покритий білком-носієм. Частинки (наприклад, наночастинки) слабко розчинних у воді фармацевтичних агентів були описані, наприклад, у патентах США з номерами 5916596; 6506405 і 6537579, а також у Публікації заявки на патент США № 2005/0004002A1.

Кількість білка-носія в описаній тут композиції буде варіювати залежно від рапаміцину або його похідного та іншого компонентів у цій композиції. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить білок-носії у кількості, яка є достатньою для стабілізації рапаміцину у водному розчині, наприклад, у формі стабільної колоїдної суспензії (наприклад, стабільної суспензії наночастинок). У деяких варіантах здійснення білок-носії знаходиться в кількості, яка зменшує швидкість седиментації рапаміцину у водному середовищі. Для композицій, що містять частинки, кількість білка-носія залежить також від розміру і щільності частинок рапаміцину.

У деяких варіантах будь-якого із аспектів цього винаходу, рапаміцин або його похідне покривають білком-носієм, таким як альбумін (наприклад, сироватковий альбумін людини). У різних варіантах здійснення ця композиція містить приблизно більше 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 99 % рапаміцину або його похідного у формі наночастинок. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне складає приблизно більше 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % або 99 % наночастинок за масою. У деяких варіантах здійснення ця наночастинка є неpolімерним матриксом. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є аморфним. У деяких варіантах здійснення ці наночастинки містять центральну частину



рапаміцину або його похідного, яка по суті не містить полімерних матеріалів (таких як полімерний матрикс).

У деяких варіантах здійснення масове співвідношення альбуміну до рапаміцину в цих наночастинок або в композиціях наночастинок дорівнює приблизно 18:1 або менше, 15:1 або менше, 14:1 або менше, 13:1 або менше, 12:1 або менше, 11:1 або менше, 10:1 або менше, 9:1 або менше, 8:1 або менше, 7,5:1 або менше, 7:1 або менше, 6:1 або менше, 5:1 або менше, 4:1 або менше або 3:1 або менше. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить стабільну водну суспензію частинок (наприклад, наночастинок), що містять рапаміцин або його похідне та альбумін (наприклад, частинок рапаміцину або його похідного, покритих альбуміном).

У деяких варіантах здійснення ця композиція містить наночастинок будь-якої форми (наприклад, сферичної або несферичної форми) з усередненим або середнім діаметром, не більшим, ніж приблизно 1000 нанометрів (нм), наприклад, не більших, ніж приблизно 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм або 100 нм. У деяких варіантах здійснення цей усереднений або середній діаметр цих частинок є не більшим, ніж приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення цей усереднений або середній діаметр цих частинок знаходиться між приблизно 40 і приблизно 200 нм. У деяких варіантах здійснення ці частинки є стерильно фільтрованими.

У деяких варіантах здійснення ці наночастинок містять рапаміцин або його похідне з покриттям, що містить білок-носії (такий як альбумін). У деяких варіантах здійснення це покриття складається в основному з носія або складається з білка-носія. У деяких варіантах здійснення принаймні частина цього білка-носія в частині наночастинок композиції рапаміцину або його похідного є зшитою (наприклад, що зшита дисульфідними зв'язками).

Описані тут наночастинок можуть бути присутніми у сухій композиції (наприклад, ліофілізованій композиції) або можуть бути суспендовані в біосумісному середовищі. Придатні біосумісні середовища включають у себе, але не обмежуються ними, воду, забуферені водні середовища, сольовий розчин, забуферений сольовий розчин, необов'язково забуферені розчини амінокислот, необов'язково забуферені розчини білків, необов'язково забуферені розчини цукрів, необов'язково забуферені розчини вітамінів, необов'язково забуферені розчини синтетичних полімерів, ліпідвмісних емульсій і т.ін.

У деяких варіантах здійснення ці наночастинок не містять нерозчинного в крові газу або не містять заповнених газом мікропухирців.

Кількість білка-носія в описаній тут композиції буде варіювати залежно від рапаміцину або його похідного та інших компонентів у цій композиції. У деяких варіантах здійснення ця композиція містить білок-носії у кількості, що є достатньою для стабілізації рапаміцину у водній суспензії, наприклад, у формі стабільної колоїдної суспензії (наприклад, у вигляді стабільної суспензії наночастинок). У деяких варіантах здійснення цей білок-носії знаходиться в кількості, що зменшує швидкість седиментації рапаміцину у водній формі. Кількість білка-носія залежить також від розміру і щільності частинок рапаміцину.

Тут також забезпечені способи зменшення побічних ефектів, асоційованих із введенням людині слабко розчинного у воді фармацевтичного агента, що передбачають введення людині фармацевтичної композиції, яка містить слабко розчинний у воді фармацевтичний агент і біосумісний полімер (такий як білок-носії). Наприклад, цей винахід забезпечує способи зменшення різних побічних ефектів, асоційованих із введенням слабко розчинного у воді фармацевтичного агента, що включають у себе, але не обмежуються ними, мієлосупресію, нейротоксичність, гіперчутливість (алергію), запалення, подразнення вен, флебіт, біль, подразнення шкіри, нейтропенічну лихоманку, анафілактичну реакцію, гематологічну токсичність і мозкову або неврологічну токсичність та їхні комбінації. У деяких варіантах здійснення забезпечений спосіб зменшення реакцій гіперчутливості (алергії), асоційований із введенням рапаміцину або його похідного, що включають у себе, наприклад, важкі шкірні висипання, кропив'янку, припливи крові, задишку, тахікардію, рак (наприклад, лімфому); біль у грудях; чорні дьогтеподібні випорожнення; загальне почуття захворювання, задишку; набряклі гланди; зменшення маси; жовту шкіру і жовті очі, абдомінальний біль; тривожність, яку не можна пояснити; сечу з кров'ю або каламутну сечу; біль у кістах; озноб; сплутаність свідомості; конвульсії (судоми); кашель; зменшені позиви до сечовипускання; швидке, повільне або нерегулярне серцебиття; лихоманку; часті позиви до сечовипускання; збільшену спрагу, втрату апетиту; біль у задньо-нижній і середній частині спини; зміни настрою; м'язовий біль або судоми; нудоту або блювання; оніміння або поколювання губ або у порожнині рота; набрякання рук, кісточок, або стоп нижніх кінцівок; опухлі гланди; утруднений подих; незвичайне виникнення кровотеч і гематом; незвичайні утоми і слабкість; слабкість або тяжкість у ногах, шкірні виразки або пролежні, збільшення маси, вугрі; запор; діарею; ускладнення в рухах; головний біль; втрату

енергії або слабкість; м'язовий біль або тугорухливість; біль; трясіння або тремтіння; тривожний сон; кровотеча з носа і набрякання обличчя. Однак ці побічні ефекти є тільки зразковими, й інші побічні ефекти або комбінації побічних ефектів, пов'язаних із рапаміцином, можуть бути зменшені. Ці побічні ефекти можуть бути негайними або сповільненими (наприклад, такими, що не спостерігаються протягом декількох днів, тижнів, місяців або років після початку лікування).

#### Антимікробні агенти в композиціях

У деяких варіантах здійснення композиції цього винаходу включають у себе також антимікробний агент (наприклад, агент на додаток до рапаміцину або його похідного в кількості, достатній для істотного інгібування (наприклад, затримки, зменшення, сповільнення і/або запобігання) мікробного росту в цій композиції для застосування в способах лікування, способах введення і схемах введення доз, описаних тут. Зразкові мікробні агенти і варіанти для застосування мікробних агентів описані в U.S.S.N. 11/514,030, поданому 8/30/2006 (наприклад, таких, які описані в абзацах [0036]-[0058]). У деяких варіантах здійснення цим антимікробним агентом є хелатоутворювальний агент, такий як ЕДТА, едетат, цитрат, пентетат, трометамін, сорбат, аскорбат, їхні похідні, або їхні суміші. У деяких варіантах здійснення цим антимікробним агентом є хелатоутворювальний агент полідентат. У деяких варіантах здійснення цим антимікробним агентом є не утворюючий хелати агент, такий як будь-який із сульфідів, бензойної кислоти, бензилового спирту, хлорбутанолу, парабену або їхніх похідних. У деяких варіантах здійснення антимікробний агент, інший, ніж рапаміцин або його похідні, обговорювані вище, не міститься або не використовується в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз.

#### Композиція, що містить цукор

У деяких варіантах здійснення композиції цього винаходу включають у себе цукор для застосування в описаних тут способах лікування. У деяких варіантах здійснення композиції цього винаходу включають у себе як цукор, так і антимікробний агент для застосування в описаних тут способах лікування. Зразкові цукри і варіанти для застосування цукрів описані в U.S.S.N. 11/514,030, поданому 8/30/2006 (наприклад, такі, які описані в абзацах [0084]-[0090]). У деяких варіантах здійснення цей цукор служить як підсилювач відтворення, що сприяє швидшому розчиненню і суспендуванню ліофілізованої композиції у воді і/або водному розчині, порівняно з тим, як ця ліофілізована композиція могла б розчинитися без цукру. У деяких варіантах здійснення ця композиція є рідкою (наприклад, водною композицією), одержуваною відтворенням або ресуспендуванням сухої композиції. У деяких варіантах здійснення концентрація цукру в цій композиції є більшою, ніж приблизно 50 мг/мл. У деяких варіантах здійснення цей цукор знаходиться в кількості, яка є ефективною для збільшення стабільності рапаміцину або його похідного в цій композиції порівняно з композицією без цукру. У деяких варіантах здійснення цей цукор знаходиться в кількості, яка є ефективною для поліпшення фільтрувальності цієї композиції порівняно з композицією без цукру.

Описані тут цукровмісні композиції можуть додатково містити один або декілька антимікробних агентів, таких як антимікробні агенти, описані тут або у U.S.S.N. 11/514,030, поданому 8/30/2006. Крім одного або декількох цукрів, до цих композицій можуть бути також додані інші підсилювачі відтворення (наприклад, такі, які описані в Публікації заявки на патент США № No. 2005/0152979, що включена тут як посилання в її повному вигляді). У деяких варіантах здійснення цукор не міститься або не використовується в описаних тут способах лікування, способах введення та у схемах введення доз.

#### Стабілізуючі агенти в композиції

У деяких варіантах здійснення композиції цього винаходу включають у себе також стабілізуючий агент для застосування в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз. У деяких варіантах здійснення композиції цього винаходу включають у себе антимікробний агент і/або цукор і/або стабілізуючий агент для застосування в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз. Зразкові стабілізуючі агенти і варіанти для застосування стабілізуючих агентів описані в U.S.S.N. 11/513,756, поданому 8/30/2006 (наприклад, такі, які описані в абзацах [0038]-[0083] і [0107]-[0114]). Даний винахід в одному з його варіантів здійснення забезпечує композиції і способи приготування рапаміцину, який зберігає бажані терапевтичні дії і залишається фізично і/або хімічно стабільним після піддавання дії певних умов, таких як тривале зберігання, підвищена температура або розведення для парентерального введення. Цей стабілізуючий агент включає в себе, наприклад, хелатоутворювальні агенти (наприклад, цитрат, яблучну кислоту, едетат або пентетат), пірофосфат натрію і глюконат натрію. В одному варіанті здійснення, цей винахід забезпечує фармацевтичні готові форми рапаміцину або його похідного, що містять цитрат, пірофосфат натрію, ЕДТА, глюконат натрію, цитрат і хлорид натрію і/або їхню похідне. В іншому

варіанті здійснення, цей винахід забезпечує композицію рапаміцину, що містить поверхнево-активну речовину, де рапаміцин, який використовують для приготування цієї готової форми, знаходиться в аморфній формі перед включенням у цю композицію.

У деяких варіантах здійснення стабілізуючий агент не міститься або не використовується в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз.

Фармацевтичні композиції і готові форми

Описані тут композиції можуть бути використані в приготуванні готової форми, такої як фармацевтична готова форма, об'єднанням описаної композиції (описаних композицій) наночастинок із фармацевтично прийнятним носієм, ексципієнтами, стабілізуючими агентами або іншими агентами, що відомі в даній галузі, для застосування в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз. У деяких варіантах здійснення ця фармацевтична композиція включає в себе наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін). У деяких варіантах здійснення ця фармацевтична композиція включає в себе а) наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне і білок-носій (наприклад, альбумін), і b) принаймні один інший терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить хіміотерапевтичний агент (такий як описані тут хіміотерапевтичні агенти). У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить гормональний терапевтичний агент.

Для збільшення стабільності збільшенням негативного дзета-потенціалу наночастинок можуть бути додані деякі негативно заряджені компоненти. Такі негативно заряджені компоненти включають у себе, але не обмежуються ними, солі жовчних кислот, жовчні кислоти, глікохолеву кислоту, холеву кислоту, хенодезоксихолеву кислоту, таурохолеву кислоту, глікохенодезоксихолеву кислоту, літохолеву кислоту, урсодезоксихолеву кислоту, дегідрохолеву кислоту та інші; фосфоліпіди включають у себе фосфоліпіди на основі лецитину (яєчного жовтка), що включають у себе наступні фосфатидилхоліни: пальмітоїлфосфатидилхолін, пальмітоїллінолеїлфосфатидилхолін, стеароїллінолеїлфосфатидилхолін, стеароїлфосфатидилхолін, стеароїларахідоїлфосфатидилхолін і дипальмітоїлфосфатидилхолін. Інші фосфоліпіди включають у себе L- $\alpha$ -диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), діолеїлфосфатидилхолін (DOPC), дистеароїлфосфатидилхолін (DSPC), гідрогенізований фосфатидилхолін сої (HSPC) та інші споріднені сполуки. Негативно заряджені поверхнево-активні речовини або емульгатори також придатні як добавки, наприклад, холестерилсульфат натрію і т.ін.

У деяких варіантах здійснення ця композиція придатна для введення людині. У деяких варіантах здійснення ця композиція придатна для введення ссавцю, наприклад, у ветеринарному контексті, домашнім улюбленицям і сільськогосподарським тваринам. Є велика різноманітність придатних готових форм композиції цього винаходу (див., наприклад, патенти США із номерами 5916596 і 6096331, що включені тут як посилання в повному обсязі). Наступні готові форми і способи є тільки зразковими і ніяким чином не обмежують винахід. Готові форми, що є придатними для перорального введення, можуть містити в собі (а) рідкі розчини, наприклад, ефективну кількість цієї сполуки, розчинену в розріджувачах, таких як вода, сольовий розчин або апельсиновий сік, (b) капсули, пакетики або таблетки, кожні з яких містять попередньо визначену кількість активного інгредієнта, у вигляді твердих речовин або гранул, (c) суспензії в придатній рідині, (d) придатні емульсії і (e) порошки. Форми таблеток можуть містити в собі один або декілька компонентів, таких як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, аравійську камедь, желатин, колоїдний діоксид кремнію, натрій-кроскармелозу, тальк, стеарат магнію, стеаринову кислоту та інші ексципієнти, барвники, розріджувачі, буферні агенти, агенти, що зволожують, консерванти, ароматизуючі агенти і фармацевтично сумісні ексципієнти. Форми пастилок можуть містити активний інгредієнт у коригенті, звичайно сахарозі та аравійській камеді або трагаканті, а також бути у вигляді пастилок, що містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин, або сахарозі та аравійській камеді, гелях і т.ін., що містять, поряд з активним інгредієнтом, ексципієнти, відомі в даній галузі.

Готові форми, що є придатними для парентерального введення, включають у себе водні і неводні, ізотонічні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні фактори і розчинені речовини, які роблять цю готову форму сумісною з кров'ю гаданого реципієнта, і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати в себе суспендувальні агенти, солюбілізатори, загусники, стабілізуючі агенти і консерванти. Ці готові форми можуть бути представлені в однодозових або багатовдозових герметичних контейнерах, таких як ампули і флакони, і можуть зберігатися у висушеному заморожуванням (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого ексципієнта, в

описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз, (тобто, води для ін'єкцій), безпосередньо перед використанням. Незаплановані ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути приготовлені зі стерильних порошків, гранул і таблеток описаного раніше типу. Переважними є ін'єкційні готові форми.

5 Готові форми, що є придатними для аерозольного введення, що містять композицію цього винаходу, включають у себе водні і неводні, ізотонічні стерильні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні фактори і розчинені речовини, а також водні і неводні стерильні суспензії, які можуть містити в собі суспендувальні агенти, солюбілізатори, загусники, стабілізуючі агенти і консерванти, окремо або в комбінації з іншими придатними компонентами, які можуть бути приготовані у вигляді аерозольних готових форм для введення за допомогою інгаляції. Ці аерозольні готові форми можуть бути вміщені в прийнятні пропеленти, що знаходяться під тиском, такі як дихлордифторметан, пропан, азот і т.ін. Вони можуть бути також приготовлені у вигляді фармацевтичних речовин для препаратів, що не знаходяться під тиском, наприклад, в аерозольному інгаляторі або розпилювачі.

15 У деяких варіантах здійснення цю композицію готують таким чином, що вона має рН у діапазоні приблизно 4,5 – приблизно 9,0, у тому числі, наприклад, у будь-якому із діапазонів рН приблизно 5,0 – приблизно 8,0, приблизно 6,5 – приблизно 7,5 і приблизно 6,5 – приблизно 7,0. У деяких варіантах здійснення рН цієї композиції повинен бути приблизно не менше 6, у тому числі, наприклад, приблизно не менше будь-якого із 6,5, 7 або 8 (наприклад, приблизно 8). Ця композиція може бути також приготовлена ізотонічною із кров'ю додаванням придатного модифікатора тонічності, такого як гліцерин.

20 Наночастинки цього винаходу можуть бути уміщені у тверду або м'яку капсулу, можуть бути спресовані в таблетки або можуть бути включені в напої або харчовий продукт або іншим способом включені в раціон. Капсули можуть бути приготовлені змішуванням наночастинок з інертним фармацевтичним розріджувачем і вміщенням цієї суміші у тверду желатинову капсулу придатного розміру. Якщо бажаними є м'які капсули, суспензія наночастинок із прийнятною рослинною олією, петролейним ефіром або іншою інертною олією може бути інкапсульована за допомогою приладу в желатинову капсулу.

25 Забезпечені також окремі лікарські форми, що містять описані тут композиції і готові форми. Ці окремі лікарські форми можуть зберігатися в придатній упаковці у вигляді дози для одного прийому або у вигляді доз для множинних прийомів і можуть бути також стерилізовані і герметизовані. Наприклад, фармацевтична композиція (наприклад, лікарська або окрема лікарська форма фармацевтичної композиції) може містити в собі (i) наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, і (ii) фармацевтично прийнятний носій. В інших прикладах, ця фармацевтична композиція (наприклад, лікарська або окрема лікарська форма фармацевтичної композиції) включає в себе а) наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії (наприклад, альбумін), і b) принаймні один інший терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить хіміотерапевтичний агент (такий як будь-який із хіміотерапевтичних агентів, описаних тут). У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить гормональний терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення ця фармацевтична композиція включає в себе також одну або декілька інших сполук (або їхніх фармацевтично прийнятних солей), які є застосовними для лікування раку. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції включена в будь-якому із наступних діапазонів: приблизно 20 – приблизно 50 мг, приблизно 50 – приблизно 100 мг, приблизно 100 – приблизно 125 мг, приблизно 125 – приблизно 150 мг, приблизно 150 – приблизно 175 мг, приблизно 175 – приблизно 200 мг, приблизно 200 – приблизно 225 мг, приблизно 225 – приблизно 250 мг, приблизно 250 – приблизно 300 мг або приблизно 300 – приблизно 350 мг. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій композиції (наприклад, лікарській або окремій лікарській формі) знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг, рапаміцину або його похідного. У деяких варіантах здійснення цей носій є придатним для парентерального введення (наприклад, внутрішньовенного введення). У деяких варіантах здійснення таксан не міститься в цій композиції. У деяких варіантах здійснення рапаміцин або його похідне є єдиним фармацевтично активним агентом для лікування раку, що міститься в цій композиції.

55 У деяких варіантах здійснення цей винахід описує лікарську форму (наприклад, окрему лікарську форму) для лікування раку, що містить (i) наночастинки, які містять білок-носії і рапаміцин або його похідне, де кількість рапаміцину або його похідного в цій окремій лікарській формі знаходиться в діапазоні приблизно 180 мг – приблизно 270 мг, і (ii) фармацевтично

прийнятний носій. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цій окремій лікарській формі включає в себе приблизно 216 мг.

Забезпечені також вироби, що містять ці композиції, готові форми й окремі лікарські форми, описані тут, у придатній упаковці для застосування в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз. Придатні упаковки для описаних тут композицій відомі в даній галузі і включають у себе, наприклад, флакони (такі як герметизовані флакони), посудини (такі як герметизовані посудини), ампули, склянки, пляшечки, гнучку упаковку (наприклад, герметизований пакет Мілара або пластикові мішки) і т.ін. Ці вироби можуть бути додатково стерилізовані і/або герметизовані.

#### Набори

Цей винахід забезпечує також набори, що містять ці композиції, готові форми, окремі дози і вироби, описані тут, для застосування в описаних тут способах лікування, способах введення і схемах введення доз. Набори цього винаходу включають у себе один або декілька контейнерів, що містять композиції наночастинок, які містять рапаміцин або його похідне (готові форми, окремі лікарські форми і/або вироби), і, у деяких варіантах здійснення додатково містять інструкції для застосування відповідно до будь-якого із описаних тут способів лікування. У деяких варіантах здійснення цей набір додатково містить принаймні один інший терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить хіміотерапевтичний агент (такий як будь-який із описаних тут хіміотерапевтичних агентів). У деяких варіантах здійснення цей інший терапевтичний агент містить гормональний терапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цей набір містить i) композицію, що містить наночастинок і цих хіміотерапевтичних агентів одночасно і/або послідовно, для лікування раку. У різних варіантах здійснення цей рак є раком ранньої стадії, неметастатичним раком, первинним раком, запущеним раком, раком стадії IV, локально прогресуючим раком, метастатичним раком, раком у стадії ремісії, рецидивуючим раком, раком в ад'ювантному сетингу, раком у неоад'ювантному сетингу або раком, що по суті не піддається гормональній терапії. У різних варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цьому наборі включена в будь-якому із наступних діапазонів: приблизно 20 – приблизно 50 мг, приблизно 50 – приблизно 100 мг, приблизно 100 – приблизно 125 мг, приблизно 125 – приблизно 150 мг, приблизно 150 – приблизно 175 мг, приблизно 175 – приблизно 200 мг, приблизно 200 – приблизно 225 мг, приблизно 225 – приблизно 250 мг, приблизно 250 – приблизно 300 мг або приблизно 300 – приблизно 350 мг. У деяких варіантах здійснення кількість рапаміцину або його похідного в цьому наборі знаходиться в діапазоні приблизно 54 мг – приблизно 540 мг, наприклад, приблизно 180 мг – приблизно 270 мг або приблизно 216 мг. У деяких варіантах здійснення цей набір включає в себе одну або декілька інших сполук (тобто одну або декілька сполук, інших, ніж таксан), які є застосовними для лікування раку. У деяких варіантах здійснення цією іншою сполукою є хіміотерапевтичний агент. У деяких варіантах здійснення цією іншою сполукою є гормональний терапевтичний агент.

Інструкції, що постачаються в наборах цього винаходу, є звичайно письмовими інструкціями на ярлику або на вкладиші упаковки (наприклад, аркуші папера, включеному в набір), але прийнятними є інструкції, що зчитуються також комп'ютером (наприклад, інструкції, записані на магнітному або оптичному диску для зберігання даних). Інструкції, що стосуються застосування композицій наночастинок, звичайно включають у себе інформацію щодо дози, схеми введення доз і способу введення для передбачуваного лікування. У деяких варіантах здійснення ці інструкції містять інструкції для забезпечення першої і другої терапії, де або перша, або друга терапія передбачає введення композиції, що містить наночастинок рапаміцину або його похідного і білок-носій. Цей набір додатково містить опис вибору придатного індивідуума або лікування.

Даний винахід забезпечує також набори, що містять композиції (або окремі лікарські форми і/або вироби), описані тут, і можуть додатково містити інструкцію (інструкції) щодо способів застосування цієї композиції, таких як описані тут застосування. У деяких варіантах здійснення набір цього винаходу містить упаковку, описану вище. В інших варіантах здійснення набір цього винаходу містить упаковку, описану вище і другу упаковку, що містить буфер. Він може додатково містити в собі інші матеріали, бажані з комерційної точки зору і з погляду користувача, у тому числі інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки, шприци і вкладиші упаковок з інструкціями щодо виконання будь-яких описаних тут способів.

Для комбінованих терапій цього винаходу, цей набір може містити інструкції щодо введення першої і другої терапій одночасно і/або послідовно для ефективного лікування раку. Перша і друга терапії можуть бути присутніми в окремих контейнерах або у одному контейнері.

Зрозуміло, що цей набір може містити одну окрему композицію або дві або більше композиції, де одна композиція містить першу терапію й одна композиція містить другу терапію.

Можуть бути також забезпечені набори, що містять достатні дози рапаміцину або його похідного, описані тут, для забезпечення ефективного лікування для індивідуума протягом деякого подовженого періоду, такого як будь-який із періодів одного тижня, 2 тижнів, 3 тижнів, 4 тижнів, 6 тижнів, 8 тижнів, 3 місяців, 4 місяців, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців або більше. Набори можуть також містити в собі описані тут множинні окремі дози композицій рапаміцину або його похідного, фармацевтичні композиції і готові форми з інструкціями для застосування, упаковані в кількостях, достатніх для збереження і застосування в аптеках, наприклад, лікарняних аптеках і в аптеках, що готують суміші. У деяких варіантах здійснення цей набір містить суху (наприклад, ліофілізовану) композицію, яка може бути відтворена, ресуспендована або регідратована з одержанням звичайно стабільної водної суспензії наночастинок, що містять рапаміцин або його похідне та альбумін (наприклад, рапаміцин або його похідне, покриті альбуміном).

Набори цього винаходу знаходяться в придатній упаковці. Придатні упаковки включають у себе, але не обмежуються ними, флакони, склянки, пляшечки, гнучкі упаковки (наприклад, герметизовані пакети Мілара або пластикові мішки) і т.ін. Набори можуть необов'язково забезпечувати додаткові компоненти, такі як буфери, та інтерпретовану інформацію.

#### Способи приготування композицій

Способи приготування композицій, що містять білок-носії і слабо розчинний у воді фармацевтичний агент, відомі в даній галузі. Наприклад, наночастинок, що містять слабо розчинні у воді фармацевтичні агенти і білки-носії (наприклад, альбумін), можуть бути приготовані в умовах високих сил, що зрізують, (наприклад, обробки ультразвуком, гомогенізації високого тиску або т.ін.). Ці способи описані, наприклад, у патентах США з номерами 5916596; 6506405 і 6537579, а також у публікації патенту США № 2005/0004002A1, що включені тут як посилання в їхньому повному обсязі.

Коротко, рапаміцин або його похідне розчиняють в органічному розчиннику. Придатні органічні розчинники включають у себе, наприклад, кетони, складні ефіри, прості ефіри, хлоровані розчинники та інші розчинники, відомі в даній галузі. Наприклад, цим органічним розчинником може бути метиленхлорид, хлороформ/етанол або хлороформ/трет-бутанол (наприклад, із будь-яким співвідношенням із співвідношень приблизно 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 або 9:1 або з будь-яким співвідношенням із співвідношень приблизно 3:7, 5:7, 4:6, 5:5, 6:5, 8:5, 9:5, 9,5:5, 5:3, 7:3, 6:4 або 9,5:0,5). Цей розчин додають до білка-носія (наприклад, сироваткового альбуміну людини). Цю суміш піддають гомогенізації високого тиску (наприклад, із використанням Avestin, APV Gaulin, мікрофлюїдизатора Microfluidizer™, такого як Microfluidizer™ Processor M-110EH з Microfluidics, Stansted, або гомогенізатора Ultra Turrax). Ця емульсія може бути піддана циркуляції через гомогенізатор високого тиску протягом приблизно 2 – приблизно 100 циклів, наприклад, приблизно 5 – приблизно 50 циклів або приблизно 8 – приблизно 20 циклів (наприклад, приблизно будь-якій кількості з приблизно 8, 10, 12, 14, 16, 18 або 20 циклів). Потім цей органічний розчинник видаляють випарюванням із використанням придатного устаткування, відомого для цієї мети, у тому числі, але не тільки, роторних випарників, випарника з падаючою плівкою, випарників із плівкою, що витирається, розпилювальних сушарок і т.ін., які можуть працювати в періодичному режимі або в безперервному режимі. Цей розчинник може видалятися при зниженому тиску (наприклад, при приблизно будь-якому тиску з тисків 25 мм ртутного стовпа, 30 мм ртутного стовпа, 40 мм ртутного стовпа, 50 мм ртутного стовпа, 100 мм ртутного стовпа, 200 мм ртутного стовпа або 300 мм ртутного стовпа). Кількість часу, використовуюваного для видалення розчинника при зниженому тиску, може коректуватися на основі обсягу готової форми. Наприклад, для готової форми, одержуваної в об'ємі 300 мл, цей розчинник може бути вилучений при приблизно 1-300 мм ртутного стовпа (наприклад, приблизно при будь-якому з тисків 5-100 мм ртутного стовпа, 10-50 мм ртутного стовпа, 20-40 мм ртутного або стовпа 25 мм ртутного стовпа) протягом приблизно 5 – приблизно 60 хвилин (наприклад, приблизно при будь-якому періоді часу з 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 25 або 30 хвилин).

Якщо бажано, розчин альбуміну людини може бути доданий до цієї дисперсії для корекції відношення альбуміну до рапаміцину або для корекції концентрації рапаміцину в цій дисперсії. Наприклад, розчин сироваткового альбуміну людини (наприклад, 25 % маса/об'єм) може бути доданий для корекції відношення сироваткового альбуміну людини до рапаміцину до будь-якого співвідношення з приблизно 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 або 3:1. Наприклад, розчин сироваткового альбуміну людини (наприклад, 25 % маса/об'єм) або

інший розчин додають для корекції концентрації рапаміцину в цій дисперсії до приблизно 0,5 мг/мл, 1,3 мг/мл, 1,5 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл або 50 мг/мл. Ця дисперсія може бути серійно відфільтрована через множинні фільтри, такі як комбінація фільтрів 1,2 мкм і 0,8/0,2 мкм; комбінація фільтрів 1,2 мкм, 0,8 мкм, 0,45 мкм і 0,22 мкм; комбінація фільтрів 1,2 мкм, 0,8 мкм, 0,45 мкм і 0,22 мкм; або комбінація будь-яких інших фільтрів, відомих у даній галузі. Одержана дисперсія може бути додатково ліофілізована. Ці композиції наночастинок можуть бути одержані з використанням періодичного процесу або безперервного процесу (наприклад, одержання композиції у великому об'ємі).

Якщо бажано, у цю композицію може бути також включена друга терапія (наприклад, одна або декілька сполук, застосованих для лікування раку молочної залози), антимікробний агент, цукор і/або стабілізуючий агент. Цей додатковий агент може бути або змішаний з рапаміцином і/або білком-носієм під час приготування композиції рапаміцин/носії, або доданий після одержання композиції рапаміцин/білок-носії. Наприклад, цей агент може бути доданий разом із водним середовищем, що використовують для відтворення/суспендування композиції рапаміцин/білок-носії або доданий до водної суспензії асоційованого з білком-носієм рапаміцину. У деяких варіантах здійснення цей агент змішують з композицією рапаміцин/білок-носії перед ліофілізацією. У деяких варіантах здійснення цей агент додають до ліофілізованої композиції фармацевтичний агент/білок-носії. У деяких варіантах здійснення коли додавання цього агента змінює рН цієї композиції, цей рН у композиції звичайно (але необов'язково) доводять до бажаного рН. Зразкові величини рН цих композицій знаходяться, наприклад, у діапазоні приблизно 5 – приблизно 8,5. У деяких варіантах здійснення рН цієї композиції доводять до приблизно 6, але не менше 6, у тому числі, наприклад, не менше 6,5, 7 або 8 (наприклад, приблизно 8).

Цей винахід забезпечує також способи приготування описаних тут комбінованих терапій для застосування в лікуванні раку. Наприклад, забезпечений спосіб готування композиції, що містить рапаміцин або його похідне, білок-носії (наприклад, альбумін) і другу терапію, комбінуванням (наприклад, змішуванням) композиції, що містить рапаміцин або його похідне і білок-носії, із другою терапією (наприклад, одним або декількома іншими фармацевтично активними агентами для лікування раку). Якщо бажано, у цю композицію може бути включений антимікробний агент, цукор і/або стабілізуючий агент.

Якщо немає інших вказівок, значення всіх технічних і наукових термінів, використовуваних тут, є значеннями, які зрозумілі звичайно для фахівця, кваліфікованого у галузі, якої стосується цей винахід. Кваліфікованому в даній галузі фахівцю буде також зрозуміло, що будь-які способи і матеріали, подібні або еквівалентні описаним тут способам, можуть бути також використані в практиці або дослідженні цього винаходу.

Цей опис буде найкраще зрозумілим у світлі цитованих тут посилань. Описи всіх публікацій, патентів, заявок на патенти, на які робляться посилання, включені тут як посилання в їхньому повному обсязі.

Наступні приклади служать для ілюстрації, але не для обмеження цього винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Приклади, які, як передбачається, повинні бути тільки прикладами цього винаходу і, отже, не повинні розглядатися як обмежуючі яким-небудь чином цей винахід, описують і детально пояснюють аспекти і варіанти здійснення обговорюваного вище винаходу. Ці приклади не повинні означати, що наведені нижче експерименти є всіма та єдиними виконаними експериментами. Були зроблені спроби гарантії точності щодо використовуваних чисел (наприклад, кількостей, температури і т.д.), але повинні враховуватися деякі експериментальні похибки і відхилення. Якщо немає інших зазначень, частини є масовими частинами, молекулярна маса є середньомасовою молекулярною масою, температура наведена в градусах Цельсія, а тиск є атмосферним або близьким до атмосферного.

#### Приклад 1

Зразкові способи для утворення композицій наночастинок із рапаміцином і альбуміном

#### Приклад 1-A

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 8 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 300 мл. Рапаміцин (2400 мг) розчиняли в 12 мл суміші хлороформ/трет-бутанол. Цей розчин додавали потім у 288 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrif homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану

систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (25 мм рт. ст.). Одержана дисперсія була напівпрозорою. На цій стадії до дисперсії додавали розчин сироваткового альбуміну для корекції співвідношення сироваткового альбуміну людини і рапаміцину. Цю дисперсію серійно фільтрували через множинні фільтри. Розмір відфільтрованого препарату дорівнював 85-100 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). Цю дисперсію додатково ліофілізували (FTS Systems, Dura-Dry  $\mu$ P, Stone Ridge, New York) протягом 60 годин. Одержаний фільтрувальний осад легко відтворювали до вихідної дисперсії додаванням стерильної води або 0,9 % (маса/об'єм) стерильного сольового розчину. Розмір частинок після відтворення був таким же, як і розмір частинок перед ліофілізацією.

#### Приклад 1-B

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 8,3 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 200 мл. Рапаміцин (1660 мг) розчиняли в 8,5 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 191,5 мл розчину сироваткового альбуміну людини (6 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40°C при зниженому тиску (25 мм рт. ст.). Одержану дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 85 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). Цю дисперсію додатково ліофілізували (FTS Systems, Dura-Dry  $\mu$ P, Stone Ridge, New York) протягом 60 годин. Одержаний фільтрувальний осад легко відтворювали до вихідної дисперсії додаванням 0,9 % (маса/об'єм) стерильного сольового розчину. Розмір частинок після відтворення був таким же, що і розмір частинок перед ліофілізацією.

#### Приклад 1-C

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 16,2 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 200 мл. Рапаміцин (3240 мг) розчиняли в 16 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 184 мл розчину сироваткового альбуміну людини (6 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (25 мм рт. ст.). На цій стадії, до дисперсії додавали сироватковий альбумін людини й обсяг дисперсії доводили до 400 мл для корекції співвідношення сироваткового альбуміну людини і рапаміцину і для корекції концентрації альбуміну. Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 99 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). Цю дисперсію додатково ліофілізували (FTS Systems, Dura-Dry  $\mu$ P, Stone Ridge, New York) протягом 60 годин. Одержаний фільтрувальний осад легко відтворювали до вихідної дисперсії додаванням 0,9 % (маса/об'єм) стерильного сольового розчину. Розмір частинок після відтворення був таким же, що розмір частинок перед ліофілізацією.

#### Приклад 1-D

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 8,2 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 40 мл. Рапаміцин (328 мг) розчиняли в 1,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 38,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (6 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 108 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). Було виявлено, що ця рідка суспензія була стабільною при 4 °C і 25 °C принаймні протягом 48 годин.

#### Приклад 1-E

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 8,5 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 30 мл. Рапаміцин (255 мг) розчиняли в 1,35 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 28,7 мл розчину сироваткового альбуміну людини (6 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого



тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 136 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). Було виявлено, що ця рідка суспензія була стабільною при 4 °C і 25 °C принаймні протягом 24 годин.

#### Приклад 1-F

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 9,2 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (184 мг) розчиняли в 1,0 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,0 мл розчину сироваткового альбуміну людини (7 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 124 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer). Було виявлено, що ця рідка суспензія була стабільною при 4 °C і 25 °C принаймні протягом 24 годин.

#### Приклад 1-G

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 8,4 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (168 мг) розчиняли в 1,2 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 18,8 мл розчину сироваткового альбуміну людини (6 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 95 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-H

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 8,2 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (164 мг) розчиняли в 0,9 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,1 мл розчину сироваткового альбуміну людини (8 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 124 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-I

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 6,6 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (132 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (5 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 129 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-J

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 4,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (80 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitris homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C

при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 108 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-K

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 4,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (80 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (1 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 99 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-L

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 5,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (100 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 146 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-M

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 4,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (80 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 129 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-N

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 4,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (80 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 166 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-O

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 4,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (80 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 90 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-P

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін, в якій концентрація рапаміцину була 4,0 мг/мл у цій емульсії і готову форму

одержували в об'ємі 20 мл. Рапаміцин (80 мг) розчиняли в 0,8 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 19,2 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 20000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (40 мм рт. ст.). Цю дисперсію серійно фільтрували. Розмір відфільтрованого при 0,22 мкм препарату дорівнював 81 нм ( $Z_{av}$ , Malvern Zetasizer).

#### Приклад 1-Q

Цей приклад демонструє приготування фармацевтичної композиції, що містить рапаміцин і альбумін. Рапаміцин (30 мг) розчиняли в 2 мл суміші хлороформ/етанол. Цей розчин додавали потім у 27 мл розчину сироваткового альбуміну людини (3 % маса/об'єм). Цю суміш гомогенізували протягом 5 хвилин при 10000 об/хв (Vitrис homogenizer model Tempest I.Q.) для утворення грубої емульсії і потім переносили в гомогенізатор високого тиску. Емульгування виконували при 9000-40000 фунтах на квадратний дюйм із рециркуляцією цієї емульсії протягом принаймні 5 циклів. Одержану систему переносили в Rotavap, і цей розчинник швидко видаляли при 40 °C при зниженому тиску (30 мм рт. ст.). Одержана дисперсія була напівпрозорою і типовий середній діаметр одержаних частинок знаходився в діапазоні 50-220 нм ( $Z$ -average, Malvern Zetasizer). Цю дисперсію додатково ліофілізували протягом 48 годин. Одержаний фільтрувальний осад легко відтворювали у вихідну дисперсію додаванням стерильної води або стерильного сольового розчину. Розмір частинок після відтворення був таким же, що і розмір перед ліофілізацією.

Якщо бажано, інші композиції цього винаходу (наприклад, композиції, що містять похідні рапаміцину або білки-носії, інші, ніж сироватковий альбумін людини) можуть бути приготовлені з використанням цих способів або варіації цих способів. Повинно бути зрозуміло, що кількості, типи і пропорції лікарського засобу, розчинників і білків, що використані в цих прикладах, ніяким чином не є обмежувачими.

#### Приклад 2A

Токсикологія і фармакокінетичні дослідження Nab-рапаміцину

Загальну токсичність Nab-рапаміцину визначали в дослідженні діапазонів доз у щурів Sprague-Dawley. Використовуваними рівнями доз були 0, 15, 45, 90 і 180 мг/кг зі схемою q4d×3. Фармакокінетику Nab-рапаміцину досліджували також у щурів Sprague-Dawley при рівнях доз 1 (N=3), 15 (N=4), 30 (N=3) і 45 мг/кг (N=4). Проби крові збирали перед введенням доз (фон) і після введення доз у наступних часових точках: 1, 5, 10, 15, 30 і 45 хвилин і 1, 4, 8, 24, 36 і 48 годин. Проби плазми аналізували на рапаміцин із використанням LC/MS.

Nab-рапаміцин був нетоксичним при найвищій дозі 180 мг/кг при схемі введення q4d×3. Не спостерігали змін у хімії або крові CBC (повному клінічному аналізі крові). Не спостерігали гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії. Як показано на фігурах 1 і 2C, Nab-рапаміцин виявляв лінійну фармакокінетику щодо дози і швидкий екстравааскулярний розподіл, як показано великими  $V_{ss}$  і  $V_z$ .  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  Nab-рапаміцину були пропорційні дозі (фігури 2A і 2B, відповідно).

Якщо бажано, у цих аналізах на токсичність і фармакокінетику можуть бути випробувані й інші композиції цього винаходу (наприклад, композиції, що містять похідні рапаміцину або білки-носії, інші, ніж сироватковий альбумін людини).

#### Приклад 2B

Токсикологія і фармакокінетичні дослідження Nab-рапаміцину

Загальну токсичність Nab-рапаміцину визначали в дослідженні діапазонів доз у щурів Sprague-Dawley. Nab-рапаміцин вводили внутрішньовенно при 0, 20, 40, 90, 120 і 180 мг/кг зі схемою введення q4d×3 у дні 1, 5 і 9 (n=20). Nab-рапаміцин добре переносився при рівнях доз до 90 мг/кг (540 мг/м<sup>2</sup>) при схемі введення доз q4d×3. Спостерігали 20 % і 100 % смертність серед найвищих доз 120 мг/кг і 180 мг/кг. Не спостерігали гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії.

Фармакокінетику Nab-рапаміцину досліджували також у щурів Sprague-Dawley при рівнях доз 1 (N=5), 15 (N=4), 30 (N=3) і 45 мг/кг (N=4). Проби крові збирали перед введенням доз (фон) і після введення доз у наступних часових точках: 1, 5, 10, 15, 30 і 45 хвилин і 1, 4, 8, 24, 36 і 48 годин. Проби плазми аналізували на рапаміцин із використанням LC/MS.

Nab-рапаміцин виявляв дуже швидку фазу розподілу і великі  $V_z$  і  $V_{ss}$ .  $C_{max}$  і  $AUC_{inf}$  Nab-рапаміцину були пропорційні дозі. Див. фігуру 1. PK Nab-рапаміцину подібна до PK Nab-паклітакселу і Nab-доцетакселу. Фігура 2D показує log-лінійний графік концентрації в крові при введенні IV щурам при рівнях доз 15 мг/кг, 30 мг/кг і 45 мг/кг.

## Приклад 3

Інгібування клітин раку молочної залози з використанням Nab-рапаміцину

Протипухлинну активність Nab-рапаміцину випробували з використанням ксенотрансплантату карциноми молочної залози людини в мишах. Пухлини MX-1 імплантували підшкірно в правий і лівий боки самки безтимусних мишей (4-5 на групу) і давали їм рости до 100 мм<sup>3</sup>. Потім цим мишам вводили внутрішньовенно або сольовий розчин, або Nab-рапаміцин при рівні дози 40 мг/кг зі схемою введення три рази на тиждень протягом 4 тижнів. Об'єм дози дорівнював 2 мл/кг. Результати росту пухлин аналізували за допомогою ANOVA.

Nab-рапаміцин був високоефективним проти раку молочної залози, досягаючи інгібування росту пухлин 88 % проти ксенотрансплантату MX-1 ( $p < 0,0001$  порівняно з контролем, ANOVA; фігура 3A). Не спостерігали значущої втрати маси в мишей із групи Nab-рапаміцину при 40 мг/кг (фігура 3B). Таким чином, Nab-рапаміцин добре переносився навіть при найвищій дозі 180 мг/кг зі схемою введення q4d×3, виявляв лінійну фармакокінетику і був високоефективним проти моделі раку молочної залози in vivo.

Якщо бажано, у цій моделі тварини для визначення їхньої здатності лікувати рак молочної залози in vivo можуть бути випробувані й інші композиції цього винаходу (наприклад, композиції, що містять похідні рапаміцину або білки-носії, інші, ніж сироватковий альбумін людини).

## Приклад 4

Застосування клінічних досліджень людини для визначення здатності композицій цього винаходу лікувати, стабілізувати, запобігати і/або затримувати рак

Якщо бажано, будь-яка з описаних тут композицій може бути також випробувана на людях для визначення здатності цих композицій лікувати, стабілізувати, запобігати і/або затримувати рак (наприклад, рак молочної залози). Для цих клінічних досліджень можуть бути використані стандартні способи.

В одному зразковому способі, суб'єктів (наприклад, здорових суб'єктів, суб'єктів із раком, таким як рак молочної залози, або суб'єктів, що знаходяться у групі ризику такого раку, як рак молочної залози) зараховували в дослідження фази I переносимості, фармакокінетики і фармакодинаміки Nab-рапаміцину або його похідного з використанням стандартних протоколів. Наприклад, можуть випробовуватися дози рапаміцину або його похідного, що збільшуються до приблизно 250 мг/м<sup>2</sup> у вигляді частини композиції цього винаходу. Потім виконують подвійне сліпе рандомізоване дослідження фази II для визначення ефективності Nab-рапаміцину або його похідного. Якщо бажано, активність Nab-рапаміцину або його похідного може порівнюватися з активністю іншого лікування раку (наприклад, раку молочної залози). Альтернативно або додатково, ефективність комбінації Nab-рапаміцину або його похідного та іншого лікування раку (наприклад, раку молочної залози) може порівнюватися з ефективністю кожного лікування, що використовують окремо.

## Приклад 5

Лінії клітин множинної мієломи (MM) для застосування у визначенні активності Nab-рапаміцину

Інтерлейкін-6 (IL-6) та інсуліноподібний фактор росту (IGF-1) відіграють ключову роль у рості, виживанні і стійкості до лікарських засобів у клітинах множинної мієломи (MM). Крім того, їхня секреція в стромальних клітинах кісткового мозку (BMSC) позитивно регулюється прикріпленням клітин MM. IL-6 і IGF-1 опосередковують клітини MM за допомогою активації каскадів передачі сигналу мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) і фосфатидилінозитол-3'-кінази/Akt-кінази (PI3-K/Akt). Декілька досліджень показують, що передача сигналу PI3-K/Akt опосередковує ріст, виживання, міграцію і регуляцію клітинного циклу в MM. Активована Akt, у свою чергу, фосфорилує молекули-мішені, що знаходяться далі в каскаді, у тому числі фактор транскрипції forkhead (FKHR), кіназу глікогенсинтази (GSK)-3 $\beta$  і мішень рапаміцину ссавців (mTOR).

Лінії клітин MM можуть бути використані в стандартних аналізах на основі клітин для дослідження здатності бідь-якої з композицій наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) для лікування MM. Ці композиції наночастинок даного винаходу є бажаними, тому що вони можуть дозволяти доставку рапаміцину при вищих дозах з поліпшеною ефективністю.

Для цих аналізів на основі клітин, лінії клітин MM людини RPMI 8226 і U266 одержують з Американської Колекції Типових Культур (American Type Culture Collection (ATCC) of Rockville, Md). Одержані від пацієнта клітини MM очищають від проб BM пацієнта, як описано Y. T. Tai, G. Teoh, Y. Shima, et al., J. Immunol. Methods 235: 11, 2000. Лінії клітин MM людини культивують у середовищі RPMI-1640 (Sigma Chemical, St. Louis, Mo.), що містить 10 % фетальну телячу сироватку (ФТС), 2 ммоль/л L-глутаміну (L-glut, GIBCO, Grand Island, N. Y.), 100 Од/мл

пеніциліну і 100 мг/мл стрептомицину (P/S, GIBCO). Клітини пацієнта MM є 95 % клітинами CD38+, CD45RA-. Стромальні клітини кісткового мозку (BMSC) готують із пунктів пацієнтів MM, а також здорових донорів, як описано D. Gupta, S. Treon, Y. Shima, et al. in *Leukemia*, 2001 і S. Gartner and H. S. Kaplan in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4756, 1980. Клітини культивують у середовищі Дульбеко модифікованому за способом Ісків, що містить 20 % ФТС, 2 ммоль/л L-глутаміну і 100 мкг/мл P/S. Ендотеліальні клітини пупкової вени людини (HUVEC P168) здобувають із Clonetics, Biowhittaker і підтримують у середовищі EGM-2MV (Clonetics, Biowhittaker). Наночастинки, що містять рапаміцин і білок-носії (такий як альбумін), розводять у культуральному середовищі до концентрацій у діапазоні, наприклад, 0,01-100 мкМ.

#### Приклад 6

Панель стійких до лікарських засобів ліній клітин MM і клітин первинної пухлини MM для застосування у визначенні активності Nab-рапаміцину

Ефективність композицій наночастинок цього винаходу може додатково оцінюватися в стійких до лікарських засобів клітинних лініях. Застосування стійких до лікарських засобів клітин полегшує визначення потенційних субпопуляцій пацієнтів із раком, що можуть ефективно лікуватися з використанням композицій наночастинок цього винаходу. Активність будь-якої з композицій наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) може оцінюватися в панелі чутливих до лікарських засобів і стійких до лікарських засобів ліній клітин MM людини за допомогою стандартних способів. Зразкові лінії клітин включають у себе дексаметазон (Dex)-чутливу лінію клітин MM-1S, Дек-стійку лінію клітин MM-1R; вихідну хіміо-чутливу лінію клітин MM RPMI-8226/S і її хіміо-стійкі сублінії клітин RPMI-8226/Dox40 (доксорубіцин-стійку), RPMI-8226/MR20 (мітоксантрон-стійку) і RPMI-8226/LR5 (мелфалан-стійку); MM-1S-TR15 є TRAIL/Apo2L-стійкою сублінією; клітини MM-SAR-1 (які також називають MM-SA-1), які є клітинами первинної пухлини MM із пацієнта, стійкого до інгібітора протеасом бортезоміду (PS-341) (клітинами, які зберігають стійкість *in vitro* до PS-341); клітини OCI-Mu-5; клітини S6B45; ARD; ARK; ARP-1; OPM-1; OPM-6; K620; LP-1; U266 і клітини NCI-H929. Усі клітини культивують у середовищі RPMI 1640 (Life Technologies, Grand Island, NY), доповненою 10 % фетальною телячою сироваткою, L-глутаміном, пеніциліном і стрептомицином (Life Technologies).

Клітини первинної пухлини MM можуть бути виділені додатково з пунктів кісткового мозку (BM) пацієнтів, що є стійкими до загальноприйнятих (на основі стероїдів і цитотоксичної хіміотерапії) агентів і більш недавно розроблених анти-MM-агентів (наприклад, талідоміду або інгібіторів протеасом). Ці стійкі клітини первинної пухлини MM збирають із пацієнтів, як описано вище в прикладі 4.

#### Приклад 7

Аналізи співкультури клітин MM зі стромальними клітинами кісткового мозку (BMSC), обробленими Nab-рапаміцином

При прикріпленні до BMSC, клітини MM зменшували чутливість до загальноприйнятих анти-MM-терапій, таких як дексаметазон або цитотоксичні хіміотерапевтичні засоби. (Chauhan D. et al., *Blood* 1996, 87, 1104-1112). Ця форма стійкості до лікарських засобів вважається ключовою причиною того, чому пацієнти MM у кінцевому рахунку виявляють рецидиви, коли вони одержують лікування на основі введення глюкокортикоїдів і/або цитотоксичної терапії. Таким чином, будь-яка з композицій наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинки, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) може бути випробувана для визначення, чи долають вони молекулярні наслідки взаємодії BMSC із клітинами MM і чи досягають вони анти-MM-активності в цьому контексті. Зокрема, аналіз співкультури *in vitro* виконують із використанням клітин MM із BMSC, як описано раніше. BMSC вирощують на 24-ямкових чашках до конфлюентності. Після промивань безсироватковим середовищем, клітини первинної пухлини (з більшою, ніж 95 % чистотою в CD138+ клітинах), виділені з MM-пацієнтів, додають у BMSC-покриту або контрольні ямки, як описано раніше (Uchiyama H. et al., *Blood* 1993, 82, 3712-3720; Mitsiades N. et al., *Blood* 2003, 101, 4055-4062) та інкубують протягом 48 годин за присутності або під час відсутності композиції наночастинок цього винаходу, такої як Nab-рапаміцин. Виконують проточний цитометричний аналіз для детектування CD138+ популяції життєздатних клітин MM і дію цієї композиції наночастинок на життєздатність клітин MM виражають у вигляді відсотка життєздатних клітин порівняно з відповідними обробленими носієм культурами.

## Приклад 8

Калориметричний аналіз виживання з використанням МТТ клітин культури тканини, оброблених Nab-рапаміцином

У цьому прикладі, оцінюють дію композиції наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) на життєздатність і виживання клітин. Виживання клітин випробовують за допомогою колориметричного аналізу з використанням бромиду 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію (МТТ; Sigma Chemical, St Louis, Mo.), описаного раніше (Mitsiades C. S. et al., Blood 2001, 98, 795-804; Mitsiades N. et al., PNAS 2002, 99, 14374-14379; Mitsiades N. et al., Blood 2003, 101, 2377-2380). Коротко, клітини висівають у 48-ямкові чашки при 70 %-80 % конфлюентності в присутності 2,5 % фетальної телячої сироватки (ФТС) і в присутності композиції наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) при кінцевій концентрації 0-100 нМ рапаміцину або контролю ДМСО-носія. Наприкінці кожної обробки, клітини інкубують з 1 мг/мл МТТ протягом 4 годин при 37 °С. Потім додають суміш ізопропанолу і 1 н HCl (23:2, за об'ємом) при енергійному перемішуванні піпеткою для розчинення кристалів формазану. Оптичну густину барвника (А) у життєздатних клітинах вимірюють при 570 нм, із 630 нм як посилову довжину хвилі. Життєздатність клітин визначають у вигляді відсотка величини неопрацьованого контролю. Експерименти звичайно повторюють принаймні 3 рази і кожну експериментальну умову звичайно повторюють принаймні в трьох ямках у кожному експерименті. Дані представлені у вигляді середніх величин  $\pm$  SD (стандартне відхилення) репрезентативних експериментів.

## Приклад 9

Проліферація клітин ММ, оброблених Nab-рапаміцином

У цьому прикладі, оцінюють дію композиції наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) на проліферацію клітин і життєздатність. Для аналізів проліферації і життєздатності клітини ММ спочатку піддають голодуванню протягом 12 годин у середовищі RPMI-1640, що містить 10 % фетальну телячу сироватку, і потім висівають у 96-ямкові мікротитраційні планшети (Costar, Cambridge, Mass.) у присутності композиції наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) або контролю ДМСО. Проліферацію вимірюють по включенню  $^3\text{H}$ -тимідину (NEN Products, Boston, Mass.). Конкретно, клітини короточасно мітять  $^3\text{H}$ -тимідином (0,5 мкС/ямку) протягом останніх 6 годин 48-годинних культур, збирають на скляні фільтри автоматичним харвестером клітин (Cambridge Technology, Cambridge, Mass.) і рахують із використанням сцинтиляційного лічильника LKB Betaplate (Wallac, Gaithersburg, Md.). Вимірювання життєздатності клітин виконують колориметрично за допомогою аналізу MTS із використанням реагенту CellTiter96 One Solution Reagent (Promega, Madison, Wis.). Клітини піддають дії MTS протягом останніх 2 годин 48-годинних культур і оптичну густину вимірюють за допомогою планшет-рідера ELISA (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, Calif.) при OD 570 нм.

## Приклад 10

Аналіз клітинного циклу клітин культури тканини ММ, оброблених Nab-рапаміцином

У цьому прикладі, оцінюють дію композиції наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) на клітинний цикл. Клітини ММ ( $1 \times 10^6$  клітин) культивують у присутності композиції наночастинок (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) або ДМСО-контролю протягом 24, 48 і 72 годин. Потім клітини промивають забуференим фосфатом сольовим розчином (ЗФР), фіксують 70 % етанолом і обробляють РНКазою (Sigma). Потім клітини забарвлюють йодидом пропідію (PI, 5 мкг/мл) і профіль клітинного циклу визначають із використанням програмного забезпечення М на проточному цитометрі Epics (Coulter Immunology, Hialeah, Fla.).

## Приклад 11

Інші аналізи активності клітин ММ для клітин, оброблених Nab-рапаміцином

Композиція наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) може бути додатково оцінена іншими аналізами активності, відомими в даній галузі. Наприклад, молекулярні механізми анти-ММ-активностей композиції наночастинок цього винаходу можуть оцінюватися з використанням (але не тільки) характеристики клітинного циклу за розщепленням каспазами/PARP і кількісного визначення анти-апоптотичних білків за допомогою Вестерн-блотингу.

## Приклад 12A

Дія Nab-рапаміцину на клітини MM людини *in vivo*

У цьому прикладі, оцінюють дію композиції наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін) на ріст клітин MM *in vivo*. Мишей інокулюють підшкірно в правий бік  $3 \times 10^7$  клітин MM у 100 мл RPMI 1640, разом зі 100 мкл матриксу базальної мембрани з матригелю (Becton Dickinson, Bedford, Mass.). У день 6 після ін'єкції мишей відносять до двох груп обробки, що одержують композицію наночастинок цього винаходу (наприклад, наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін), або до контрольної групи. Терапію композицією наночастинок цього винаходу виконують потім введенням або сольового розчину, або наночастинок, що містять рапаміцин і білок-носії, такий як альбумін, при рівні дози 40 мг/кг зі схемою три рази на тиждень протягом 4 тижнів. Об'єм доз, що вводять, дорівнює 2 мг/кг. Вимірювання за допомогою каліпера самих довгих перпендикулярних діаметрів пухлин виконують два рази на тиждень для наближеної оцінки об'єму цих пухлин. Тварин умертвляють, коли їхня пухлина досягає 2 см або коли миші починають вмирати. Вживання оцінюють із першого дня ін'єкції пухлини до смерті.

## Приклад 12B

Дія Nab-рапаміцину на клітини MM1S людини *in vivo*

У цьому прикладі, оцінювали дію Nab-рапаміцину на ріст клітин MM1S *in vivo*. Мишей інокулювали підшкірно в правий бік  $3 \times 10^7$  клітин MM1S у 100 мл RPMI 1640, разом із 100 мкл матриксу базальної мембрани з матригелю (Becton Dickinson, Bedford, Mass.). У день 6 після ін'єкції мишей відносили до трьох груп обробки, що одержує Nab-рапаміцин, або до контрольної групи. Тваринам у контрольній групі вводили 0,9 % розчин NaCl (*i.v.*). Тваринам у трьох групах обробки вводили Nab-рапаміцин при схемі введення доз 20 або 40 мг/кг три рази на тиждень або при схемі введення доз 30 мг/кг на день протягом 15 днів. Об'єм доз, що вводять, дорівнював 2 мг/кг. Вимірювання за допомогою каліпера самих довгих перпендикулярних діаметрів пухлин виконували два рази на тиждень для наближеної оцінки об'єму цих пухлин. Тварин умертвляли, коли їхня пухлина досягала 2 см або коли миші ставали умираючими. Як показано на фігурі 7, у всіх трьох групах обробки Nab-рапаміцин був високоефективним проти множинної мієломи.

## Приклад 13

Цитотоксична активність Nab-рапаміцину в комбінації з Абраксаном™ проти ксенотрансплантата HT29 (карциноми ободової кишки людини)

Наступний приклад описаний у U. S. S.N. 11/359,286, що був поданий 02/21/2006 (тобто, Публікації патенту США № 2006/0263434, опублікованої 11/23/2006). Голих мишей імплантували  $10^6$  клітин HT29 на їхніх правих боках. Обробку починали, як тільки пухлини ставали такими, що можна про пальпувати, і мали розмір, більший, ніж приблизно 100-200 мм<sup>3</sup>. Цих мишей випадковим чином ділили на 4 групи (n=8 на групу). Група 1 одержувала сольовий розчин 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів, *i.v.*; Група 2 одержувала Абраксан™ при 10 мг/кг, один раз на день протягом 5 днів, *i.p.*; Група 3 одержувала Nab-рапаміцин при 40 мг/кг, 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів, *i.v.*; і Група 4 одержувала як Nab-рапаміцин (40 мг/кг, 3 рази на тиждень протягом 4 тижнів, *i.v.*), так і Абраксан™ (10 мг/кг, один раз на день протягом 5 днів, *i.p.*). Як показано на фігурі 4, супресія пухлин була більшою для комбінованої терапії Абраксан™ плюс Nab-рапаміцин, ніж для кожної з груп з єдиною терапією.

## Приклад 14

Цитотоксична активність Nab-рапаміцину проти ксенотрансплатата HT29 (карциноми ободової кишки людини)

Протипухлинну активність Nab-рапаміцину досліджували з використанням ксенотрансплантата HT29 карциноми ободової кишки людини в мишей. Самців безтимусних мишей (3 на групу) імплантували  $10^6$  клітин HT29 на їхніх правих боках і давали пухлинам рости до ~100 мм<sup>3</sup>. Потім цим мишам внутрішньовенно вводили або DMSO при 2 мл/кг, або Nab-рапаміцин при рівні дози 40 мг/кг при схемі введення три рази на тиждень протягом 4 тижнів при об'ємі дози 5 мл/кг. Результати росту пухлин аналізували за допомогою ANOVA.

Nab-рапаміцин значущо інгібував ріст пухлин *in vivo* для пухлин HT29, досягаючи інгібування росту пухлин 78,9 %, проти ксенотрансплантата пухлини HT29 (p=0,005 порівняно з контролем, ANOVA; фігура 5A).-9,2 % втрату маси спостерігали в мишей, що одержують Nab-рапаміцин при 40 мг/кг (фігура 5B).

## Приклад 15

Цитотоксична активність Nab-рапаміцину проти ксенотрансплантата НСТ-116 (карциноми ободової кишки людини)

Протипухлинну активність Nab-рапаміцину досліджували з використанням ксенотрансплантата НСТ-116 карциноми ободової кишки людини в мишей. Пухлини НСТ-116 імплантували підшкірно в праві боки самців безтимусних мишей (10 на групу) і давали пухлинам рости до 100-221 мм<sup>3</sup>. Потім цим мишам внутрішньовенно вводили або сольовий розчин, або Nab-рапаміцин при рівні дози 40 мг/кг при схемі введення три рази на тиждень протягом 4 тижнів при об'ємі дози 10 мл/кг. Результати росту пухлин аналізували за допомогою ANOVA.

Nab-рапаміцин значущо інгібував ріст пухлин *in vivo* для пухлин НСТ-116, досягаючи інгібування росту пухлин 71 %, проти ксенотрансплантата пухлини НСТ-116 ( $p=0,0001$  порівняно з контролем, ANOVA; фігура 6A).-9,7 % втрату маси спостерігали в мишей, що одержують Nab-рапаміцин при 40 мг/кг, що подібно -10,7 % втраті маси для контрольної групи (фігура 6B).

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, для отримання лікарською засобу для лікування раку у пацієнта, де кількість рапаміцину або його похідного в композиції становить від приблизно 54 мг до приблизно 540 мг.

2. Застосування за п. 1, де композиція містить ефективну кількість рапаміцину або його похідного від приблизно 54 мг до приблизно 175 мг.

3. Застосування за будь-яким з пп. 1-2, де композиція містить ефективну кількість рапаміцину або його похідного від приблизно 25 мг/м<sup>2</sup> до приблизно 100 мг/м<sup>2</sup>.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де рак вибраний з раку сечового міхура, множинної мієломи, раку підшлункової залози, плазмацитом, нирковоклітинної карциноми, раку передміхурової залози, раку легені, меланоми, раку головного мозку, раку молочної залози, раку яєчників, лімфоми, лімфоїдної неоплазми, мієломи, лейкемії, нейроендокринного раку, раку щитовидної залози, мезотеліоми і саркоми.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де рак характеризується активацією PI3K і/або Akt.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де рак вибраний з групи, яка складається з HER2<sup>+</sup> раку молочної залози, хронічного мієлогенного лейкозу, раку яєчників, ендометріального раку, саркоми, плоскоклітинної карциноми голови або шиї і раку щитовидної залози.

7. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де рак не є твердою пухлиною, раком грудей або раком кишечника.

8. Застосування за п. 4, де рак являє собою рак сечового міхура.

9. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де рак вибраний з групи, що складається з раку підшлункової залози, плазмацитом і множинної мієломи.

10. Застосування за п. 9, де рак являє собою множинну мієлому.

11. Застосування за п. 4, де рак є раком молочної залози.

12. Застосування за п. 11, де рак молочної залози є HER2-негативним, ER-негативним і/або PgR-негативним.

13. Застосування за будь-яким з пп. 1-12, де рак є по суті несприйнятливим до гормонотерапії.

14. Застосування за будь-яким з пп. 1-13, де рак є HER2-негативним.

15. Застосування за будь-яким з пп. 1-14, де рак є ER-негативним і/або PgR-позитивним.

16. Застосування за будь-яким з пп. 1-15, де білок-носії є альбуміном.

17. Застосування за п. 16, де альбумін є сироватковим альбуміном людини.

18. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, де середній діаметр наночастинок в композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм.

19. Застосування за п. 18, де середній діаметр наночастинок в композиції дорівнює не більше ніж приблизно 100 нм.

20. Застосування за будь-яким з пп. 1-19, де наночастинки стерилізують фільтруванням.

21. Застосування за будь-яким з пп. 1-20, де наночастинки містять рапаміцин або його похідне, покритий білком-носієм.

22. Застосування за будь-яким з пп. 1-21, де індивідум є людиною.

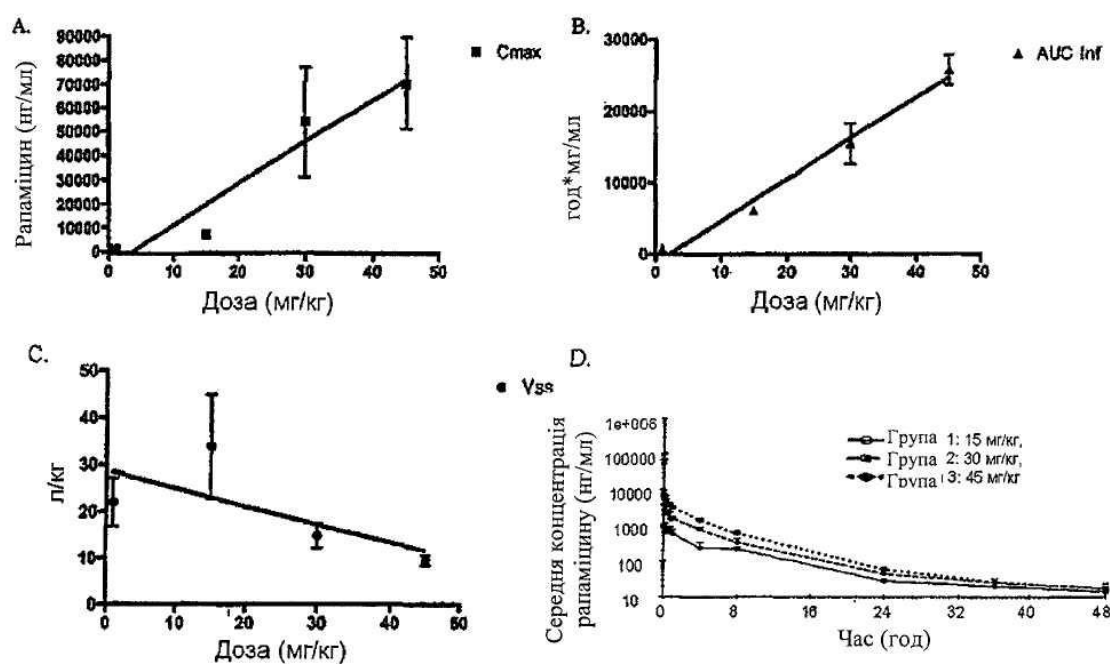
23. Застосування за будь-яким з пп. 1-22, де композицію вводять за допомогою внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, внутрішньоочеревинного, внутрішньоміхурового, підшкірного, внутрішньооболонкового, внутрішньолегеневого, внутрішньом'язового, внутрішньотрахеального, внутрішньочного, черезшкірного, перорального або інгаляційного шляху.



24. Застосування за п. 23, де рапаміцин або його похідне вводять внутрішньовенно.
25. Застосування за п. 23, де рапаміцин або його похідне вводять внутрішньоміхурово.
26. Застосування за будь-яким з пп. 1-25, де наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне і білок-носії, містять рапаміцин.
- 5 27. Застосування за будь-яким з пп. 1-26, де композицію використовують в комбінації з другою терапією, яку вибирають із групи, що складається з хіміотерапії, променевої терапії, хірургії, гормональної терапії, генотерапії, імунотерапії, трансплантації кісткового мозку, трансплантації стовбурових клітин, прицільної терапії, кріотерапії та ультразвукової терапії.
28. Застосування за п. 27, де друга терапія є хемотерапією.
- 10 29. Одиначна лікарська форма для лікування раку, яка містить (а) наночастинки, які містять білок-носії і рапаміцин або його похідне, де кількість рапаміцину або його похідного в одиначній лікарській формі знаходиться в діапазоні від приблизно 54 мг до приблизно 540 мг, і (b) фармацевтично прийнятний носій.
30. Одиначна лікарська форма за п. 29, де кількість рапаміцину або його похідного в одиначній лікарській формі знаходиться в діапазоні від приблизно 54 мг до приблизно 175 мг.
- 15 31. Одиначна лікарська форма за п. 29 або 30, де цей білок-носії є альбуміном.
32. Одиначна лікарська форма за п. 31, де цей альбумін є сироватковим альбуміном людини.
33. Одиначна лікарська форма за будь-яким з пунктів 29-32, де середній діаметр наночастинок в композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм.
- 20 34. Одиначна лікарська форма за п. 33, де середній діаметр наночастинок в композиції дорівнює не більше ніж приблизно 100 нм.
35. Одиначна лікарська форма за будь-яким з пунктів 29-34, де наночастинки містять рапаміцин, покритий білком-носієм.
36. Одиначна лікарська форма за будь-яким з пунктів 29-34, де наночастинки стерилізують фільтруванням.
- 25 37. Одиначна лікарська форма за будь-яким з пунктів 29-36, де одиначна лікарська форма придатна для внутрішньовенного введення.
38. Одиначна лікарська форма за будь-яким з пунктів 29-36, де одиначна лікарська форма придатна для внутрішньоміхурового введення.
- 30 39. Одиначна лікарська форма за будь-яким з пунктів 29-38, де наночастинки містять рапаміцин.
40. Набір для лікування раку, який містить (а) композицію, що містить наночастинки, які містять білок-носії і рапаміцин або його похідне, де кількість рапаміцину або його похідного в композиції знаходиться в діапазоні від приблизно 54 мг до приблизно 540 мг, і (b) інструкції для застосування композиції для лікування раку.
- 35 41. Набір за п. 40, де ефективна кількість рапаміцину або його похідного в композиції знаходиться в діапазоні від приблизно 54 мг до приблизно 175 мг.
42. Набір за будь-яким з пп. 40 або 41, де рак є раком сечового міхура.
43. Набір за будь-яким з пп. 40 або 41, де рак є раком підшлункової залози.
44. Набір за будь-яким з пп. 40-43, де білок-носії є альбуміном.
- 40 45. Набір за п. 44, де цей альбумін є сироватковим альбуміном людини.
46. Набір за будь-яким з пп. 40-45, де середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 200 нм.
47. Набір за п. 46, де середній діаметр наночастинок у цій композиції дорівнює не більше ніж приблизно 100 нм.
- 45 48. Набір за будь-яким з пп. 40-47, де наночастинки містять рапаміцин або його похідне, покриті білком-носієм.
49. Набір за будь-яким з пп. 40-48, де наночастинки можна стерилізувати фільтруванням.
50. Набір за будь-яким з пп. 40-49, де композиція, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне, придатна для внутрішньовенного введення.
- 50 51. Набір за будь-яким з пп. 40-49, де композиція, що містить наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне, придатна для внутрішньоміхурового введення.
52. Набір за будь-яким з пп. 40-51, де наночастинки, які містять рапаміцин або його похідне, містять рапаміцин.

	1 мг/кг (N=5)	15 мг/кг (N=4)	30 мг/кг (N=3)	45 мг/кг (N=4)
HL (год)	14.3 ± 6.3	25.83 ± 10.05	18.47 ± 1.61	13.45 ± 3.24
T <sub>max</sub> (год)	0.017 ± 0.000	0.017 ± 0.000	0.017 ± 0.000	0.017 ± 0.000
C <sub>max</sub> (нг/мл)	958.7 ± 677.0	7354 ± 2233	54118 ± 39758	70436 ± 38396
AUC <sub>last</sub> (год*нг/мл)	487.3 ± 101.7	5654 ± 910	14834 ± 4764	25421 ± 4085
AUC <sub>inf</sub> (год*нг/мл)	669.1 ± 222.1	6017 ± 647	15309 ± 4899	25774 ± 4108
AUC <sub>Extrap</sub> (%)	24.1 ± 14.1	6.450 ± 6.16	3.13 ± 0.24	1.38 ± 0.83
V <sub>z</sub> (л/кг)	30.6 ± 7.2	66.04 ± 57.45	56.11 ± 18.36	34.15 ± 8.17
CL (л/год/кг)	1.6 ± 0.6	2.51 ± 0.28	2.08 ± 0.58	1.78 ± 0.26
V <sub>ss</sub> (л/кг)	24.8 ± 7.6	33.82 ± 22.19	14.91 ± 4.54	9.55 ± 2.24
MRT (год)		15.76 ± 6.94	7.11 ± 0.30	5.35 ± 0.94

Фіг. 1



Фіг. 2A-D

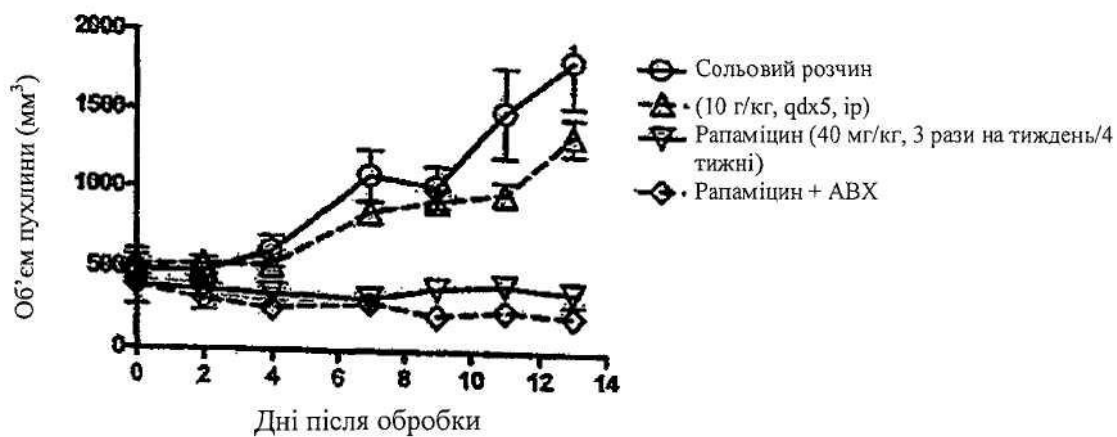
а) Крива об'єму пухлини



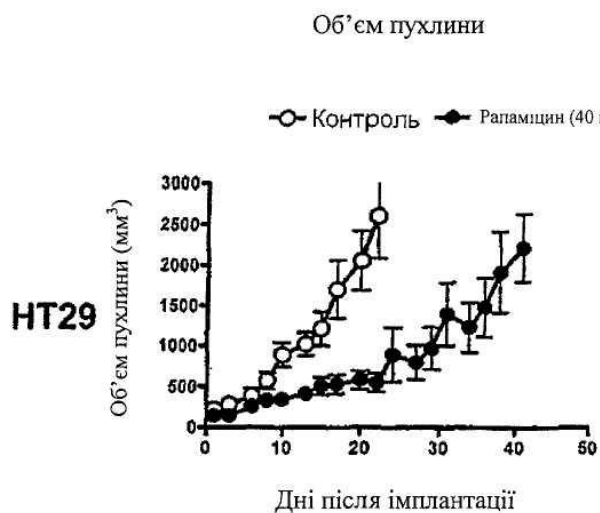
б) Крива втрати маси



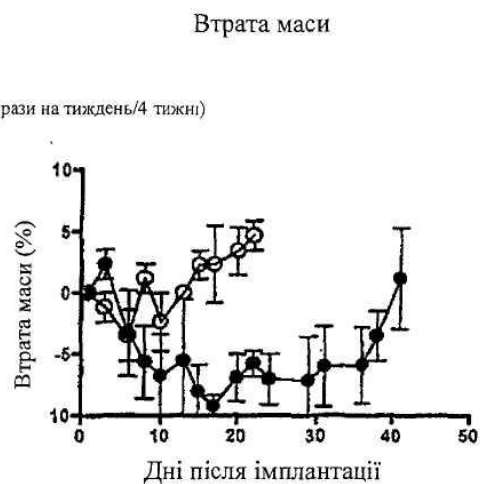
Фіг. 3А і 3В



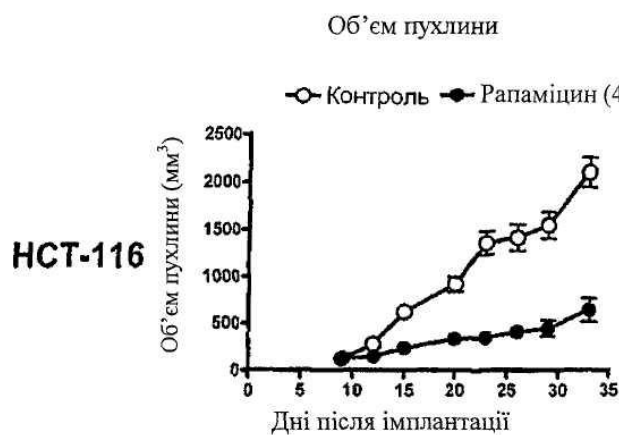
Фіг. 4



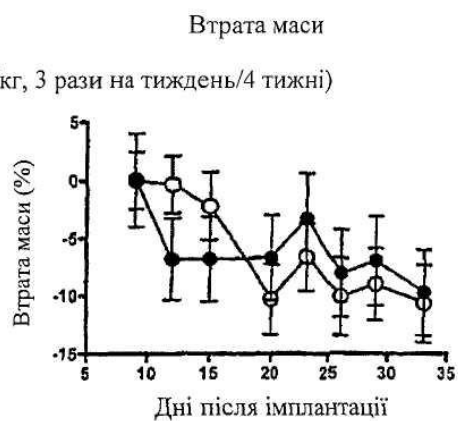
Фіг. 5А



Фіг. 5В

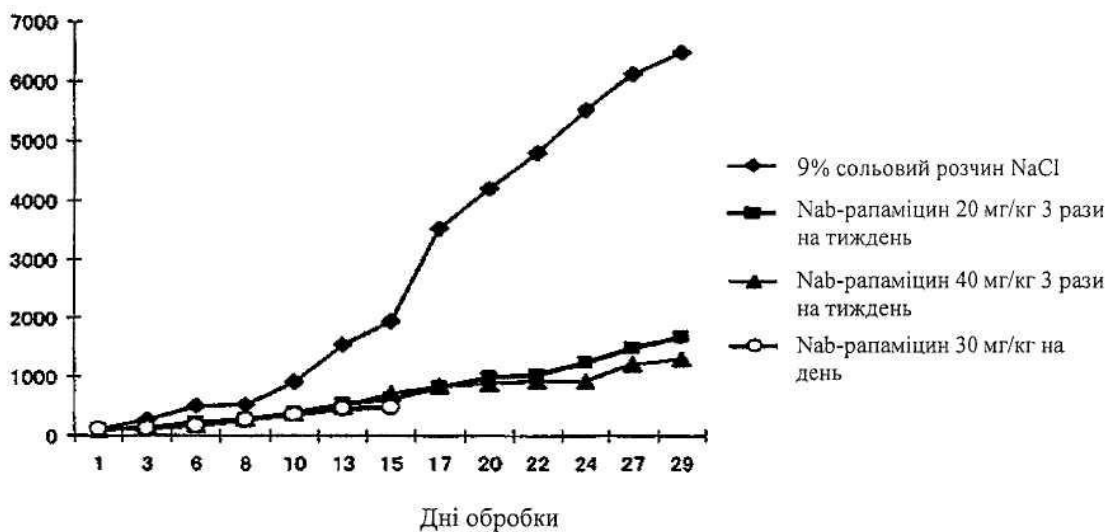


Фіг. 6А



Фіг. 6В

Протипухлинна активність Nab-рапаміцину в моделі  
ксенотрансплантата множинної мієломи MM1S



Фіг. 7

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601