

RU 2747124 C2



(19) RU (11) 2 747 124<sup>(13)</sup> C2

(51) МПК  
*A61K 31/436* (2006.01)  
*A61K 9/127* (2006.01)  
*A61K 31/282* (2006.01)  
*A61K 31/475* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61P 35/04* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 31/436* (2020.05); *A61K 31/282* (2020.05); *A61K 31/475* (2020.05); *A61K 31/513* (2020.05); *A61P 35/04* (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2018105666, 19.08.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
19.08.2016

Дата регистрации:  
28.04.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
21.08.2015 US 62/208,209;  
30.12.2015 US 62/273,244;  
10.09.2015 US 62/216,736;  
31.05.2016 US 62/343,313;  
02.03.2016 US 62/302,341;  
21.01.2016 US 62/281,473;  
15.04.2016 US 62/323,245

(43) Дата публикации заявки: 23.09.2019 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 28.04.2021 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 21.03.2018

(86) Заявка РСТ:  
US 2016/047727 (19.08.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2017/034957 (02.03.2017)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БЛАНШЕТТ, Сара, Ф. (US),  
ФИЦДЖЕРАЛЬД, Джонатан, Бэзил (US),  
ГАДДИ, Дэниел, Ф. (US),  
ХЕНДРИКС, Барт, С. (US),  
КАЛРА, Ашиш (US),  
ЛИ, Хелен (US),  
БАЙЕВЕР, Элиел (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИПСЕН БИОФАРМ ЛТД. (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: CHANG N.C. et al. "Phase I study of  
nanoliposomal irinotecal (PEP02) in advanced  
solid tumor patients". Cancer Chemother  
Pharmacol 2015;75:579-586. HOSEIN P.J. et al.  
"A retrospective study of neoadjuvant  
FOLFIRINOX in unresectable or borderline-  
resectable locally advanced pancreatic  
adenocarcinoma". BMC Cancer 2012, vol.12,  
no.1:199. CHEN L. et (см. прод.)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С  
ПОМОЩЬЮ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ ПРИМЕНЕНИЕ  
ИРИНОТЕКАНА И ОКСАЛИПЛАТИНА

(57) Реферат:

Настоящая группа изобретений относится к  
медицине, а именно к онкологии, и касается  
лечения метастатического рака поджелудочной

железы. Для этого вводят комбинацию  
лекарственных средств: липосомального  
иринотекана, оксалиплатина, лейковорина и 5-

RU 2747124 C2

R U 2 7 4 7 1 2 4 C 2

фторурацила. Это обеспечивает эффективное лечение метастатического рака поджелудочной железы за счет введения такой комбинации в

разработанных оптимальных дозах и режиме введения. 5 н. и 9 з.п. ф-лы, 12 ил., 18 табл., 5 пр.

(56) (продолжение):

al. "Phase I study of liposomal irinotecan (PEP02) in combination with weekly infusion of 5-FU/LV in advanced solid tumors". Journal of Clinical Oncology 2010, vol.28, no15, p. 13024, реферат. KO A.H. et al. "A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosulfate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer". British Journal of Cancer 2013? vol. 109, no,4, pp.920-925. RU 2541100 C2, 10.02.2015. NZ 596365 A, 29.11.2013.

R U 2 7 4 7 1 2 4 C 2

R U 2 7 4 7 1 2 4 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) RU (11) 2 747 124<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/436* (2006.01)  
*A61K 9/127* (2006.01)  
*A61K 31/282* (2006.01)  
*A61K 31/475* (2006.01)  
*A61K 31/513* (2006.01)  
*A61P 35/04* (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*A61K 31/436* (2020.05); *A61K 31/282* (2020.05); *A61K 31/475* (2020.05); *A61K 31/513* (2020.05); *A61P 35/04* (2020.05)

(21)(22) Application: 2018105666, 19.08.2016

(24) Effective date for property rights:  
19.08.2016

Registration date:  
28.04.2021

Priority:

(30) Convention priority:  
21.08.2015 US 62/208,209;  
30.12.2015 US 62/273,244;  
10.09.2015 US 62/216,736;  
31.05.2016 US 62/343,313;  
02.03.2016 US 62/302,341;  
21.01.2016 US 62/281,473;  
15.04.2016 US 62/323,245

(43) Application published: 23.09.2019 Bull. № 27

(45) Date of publication: 28.04.2021 Bull. № 13

(85) Commencement of national phase: 21.03.2018

(86) PCT application:  
US 2016/047727 (19.08.2016)

(87) PCT publication:  
WO 2017/034957 (02.03.2017)

Mail address:  
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO  
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(54) METHODS OF TREATING METASTATIC PANCREATIC CANCER BY A COMBINATION THERAPY  
COMPRISING ADMINISTERING IRINOTECAN AND OXALIPLATIN

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: present group of inventions concerns treating metastatic pancreatic cancer. That is ensured by administering a combination of medicines: liposomal irinotecan, oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil.

(72) Inventor(s):

BLANCHETTE, Sarah, F. (US),  
FITZGERALD, Jonathan, Basil (US),  
GADDY, Daniel, F. (US),  
HENDRIKS, Bart, S. (US),  
KALRA, Ashish (US),  
LEE, Helen (US),  
BAYEVER, Eliel (US)

(73) Proprietor(s):

IPSEN BIOPHARM LTD. (GB)

R U

2 7 4 7 1 2 4

C 2

EFFECT: this provides effective treatment of metastatic pancreatic cancer by administering such a combination in the developed optimal doses and administration mode.

14 cl, 12 dwg, 18 tbl, 5 ex

## (57) Формула изобретения

1. Способ лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения

5 метастатической adenокарциномы поджелудочной железы, включающий введение пациенту антineопластической терапии один раз каждые две недели, причем антineопластическая терапия состоит из:

a. 60 мг/м<sup>2</sup> липосомального иринотекана,

10 b. 60 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина,

c. 200 мг/м<sup>2</sup> (l)-формы лейковорина или 400 мг/м<sup>2</sup> (l+d) рацемической формы лейковорина и

d. 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила.

2. Способ лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы у

15 пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы, включающий введение пациенту антineопластической терапии один раз каждые две недели, причем антineопластическая терапия состоит из:

a. 60 мг/м<sup>2</sup> липосомального иринотекана,

20 b. 60 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина,

c. 200 мг/м<sup>2</sup> (l)-формы лейковорина или 400 мг/м<sup>2</sup> (l+d) рацемической формы лейковорина и

25 d. 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила, где липосомальный иринотекан содержит иринотекана октасульфат сахарозы, инкапсулированный в липосомных везикулах, содержащих 1,2-дистеарил-сн-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ), холестерин и N-карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеарил-сн-глицеро-3-фосфэтаноламин (МПЭГ-2000-ДСФЭ).

30 3. Способ по любому из пп. 1, 2, отличающийся тем, что 5-фторурацил вводят в виде инфузии в течение 46 часов.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что лейковорин вводят непосредственно перед 5-фторурацилом.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что липосомальный иринотекан, оксалиплатин и лейковорин вводят на 1 и 15 сутки 28-суточного цикла лечения.

35 6. Способ лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы, включающий введение пациенту антineопластической терапии один раз каждые две недели, причем антineопластическая терапия состоит из:

40 a. 60 мг/м<sup>2</sup> липосомального иринотекана,

b. 60 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина,

c. 200 мг/м<sup>2</sup> (l)-формы лейковорина или 400 мг/м<sup>2</sup> (l+d) рацемической формы лейковорина и

45 d. 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила,

причем липосомальный иринотекан, оксалиплатин и лейковорин вводят на 1 и 15 сутки 28-суточного цикла лечения.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что липосомальный иринотекан вводят в виде инфузии в течение около 90 минут.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что сначала вводят липосомальный иринотекан, затем вводят оксалиплатин, затем вводят лейковорин,  
5 затем вводят 5-фторурацил.

9. Способ лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы, включающий введение пациенту антineопластической терапии один раз каждые две недели, причем  
10 антineопластическая терапия состоит из:

- a. 60 мг/м<sup>2</sup> липосомального иринотекана,
- b. 60 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина,
- c. 200 мг/м<sup>2</sup> (l)-формы лейковорина или 400 мг/м<sup>2</sup> (l+d) рацемической формы  
15 лейковорина и
- d. 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила,

причем сначала вводят липосомальный иринотекан, затем вводят оксалиплатин, затем вводят лейковорин, затем вводят 5-фторурацил.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение оксалиплатина  
20 начинают через 2 часа после завершения каждого введения липосомального иринотекана.

11. Способ лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения метастатической adenокарциномы поджелудочной железы, включающий введение  
25 пациенту антineопластической терапии один раз каждые две недели, причем антineопластическая терапия состоит из:

- a. 60 мг/м<sup>2</sup> липосомального иринотекана,
- b. 60 мг/м<sup>2</sup>-85 мг/м<sup>2</sup> оксалиплатина,
- c. 200 мг/м<sup>2</sup> (l)-формы лейковорина или 400 мг/м<sup>2</sup> (l+d) рацемической формы  
30 лейковорина и
- d. 2400 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила,

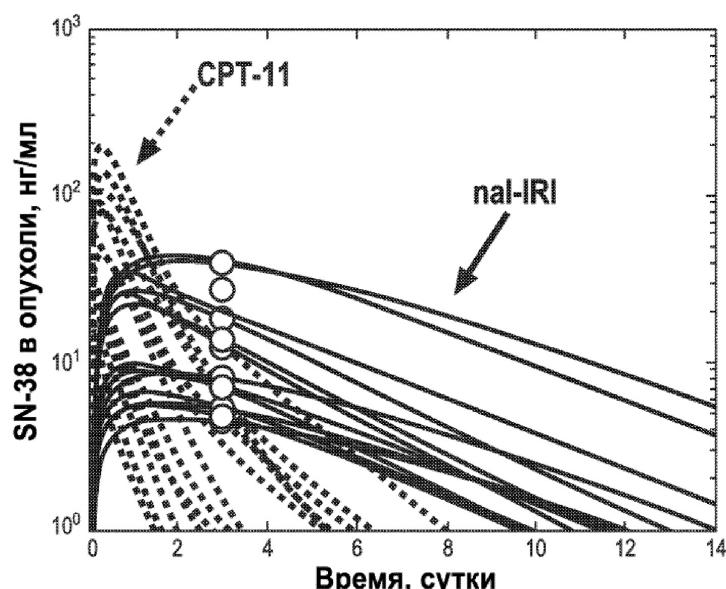
причем липосомальный иринотекан, оксалиплатин и лейковорин вводят на 1 и 15  
35 сутки 28-суточного цикла лечения, при этом сначала вводят липосомальный иринотекан, затем вводят оксалиплатин, затем вводят лейковорин, затем вводят 5-фторурацил, при этом введение оксалиплатина начинают через 2 часа после завершения каждого введения липосомального иринотекана.

12. Способ по любому из пп. 5, 6 или 11, отличающийся тем, что 5-фторурацил вводят  
40 на 1 и 15 сутки 28-суточного цикла лечения.

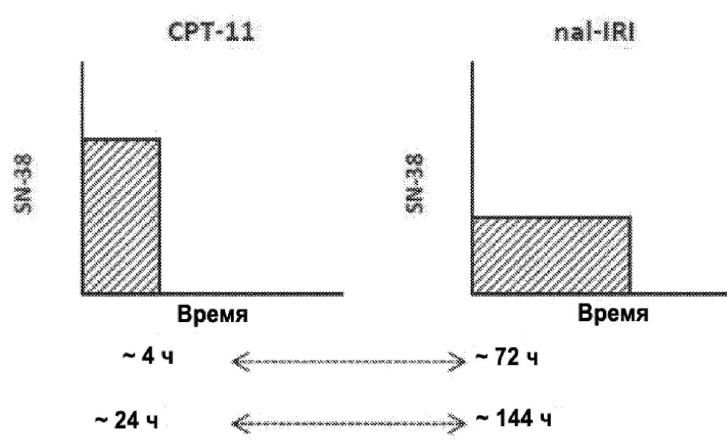
13. Способ по любому из пп. 1 или 3-12, отличающийся тем, что липосомальный иринотекан содержит иринотекана октасульфат сахарозы, инкапсулированный в липосомах.

14. Способ по любому из пп. 1 или 3-13, отличающийся тем, что липосомальный иринотекан содержит иринотекан, инкапсулированный в липосомных везикулах, включающих 1,2-дистеарил-сн-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ), холестерин и N-карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеарил-сн-глицеро-3-фосфоэтаноламин (МПЭГ-2000-ДСФЭ).

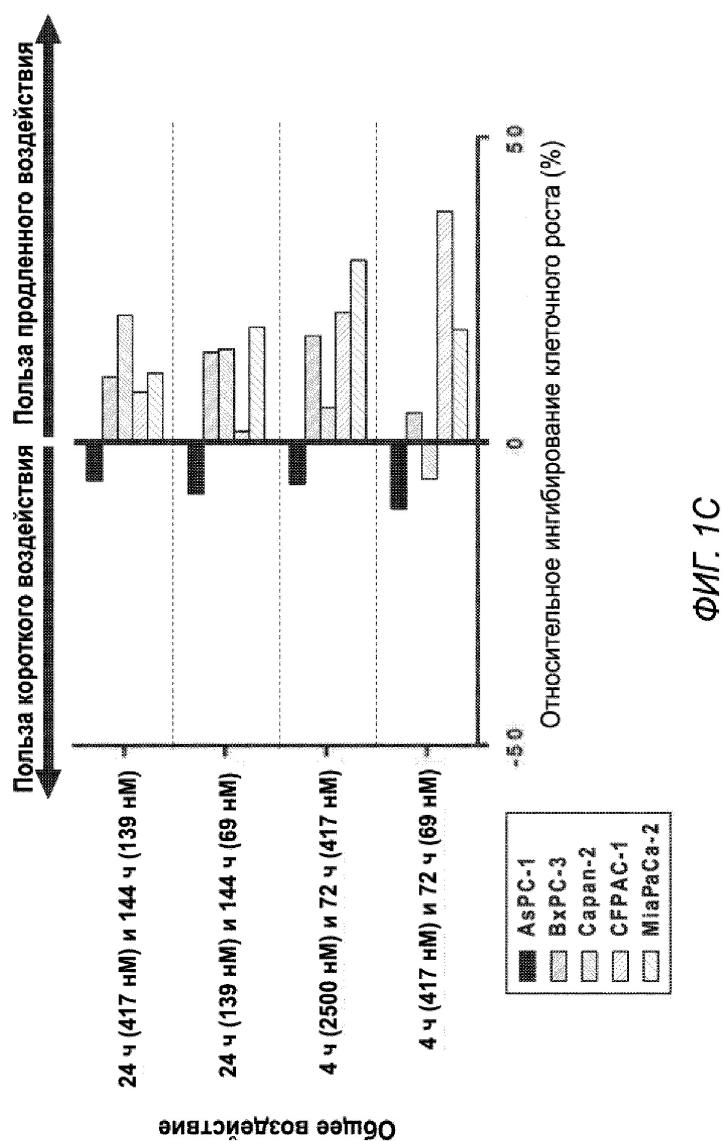
1/22

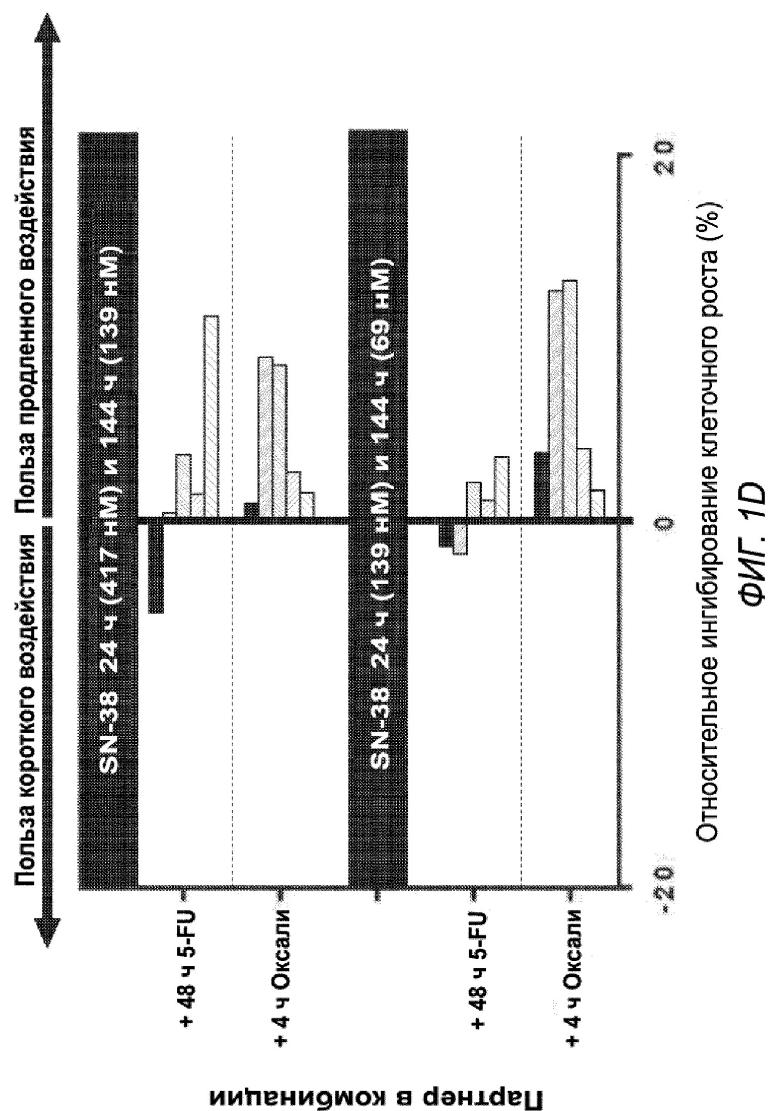


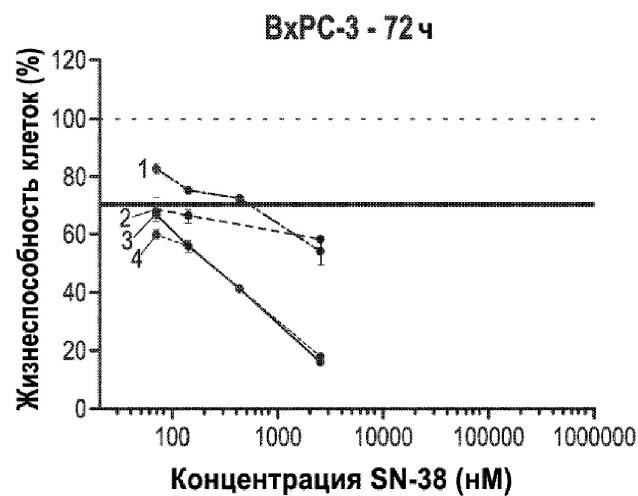
ФИГ. 1А



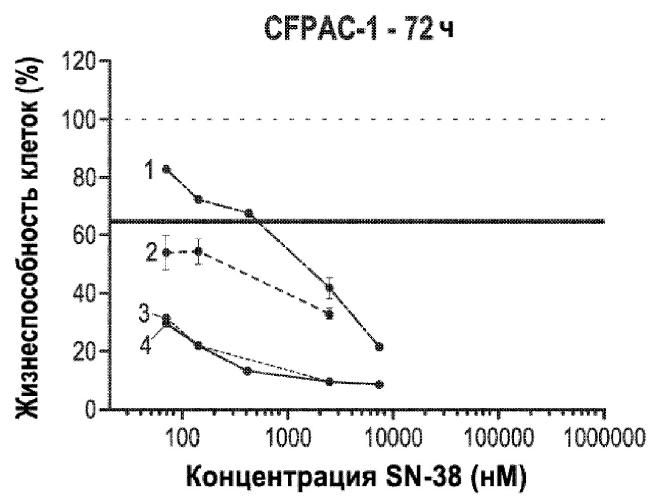
ФИГ. 1В



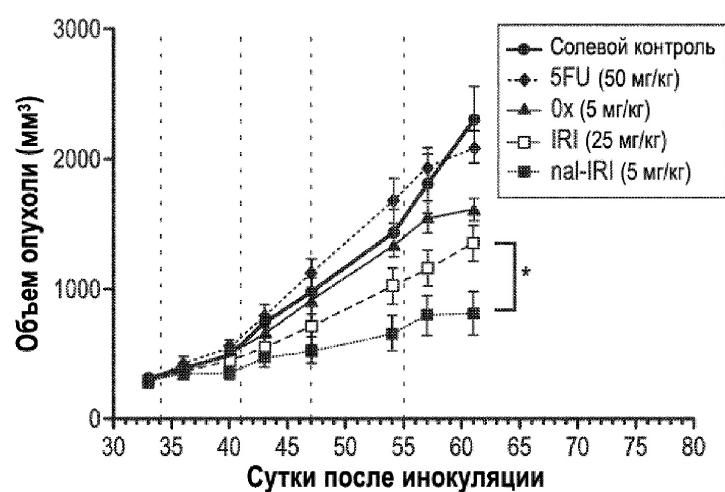
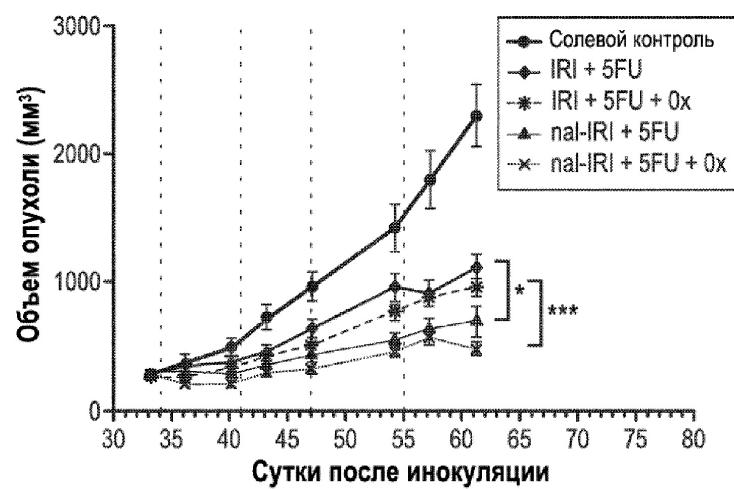




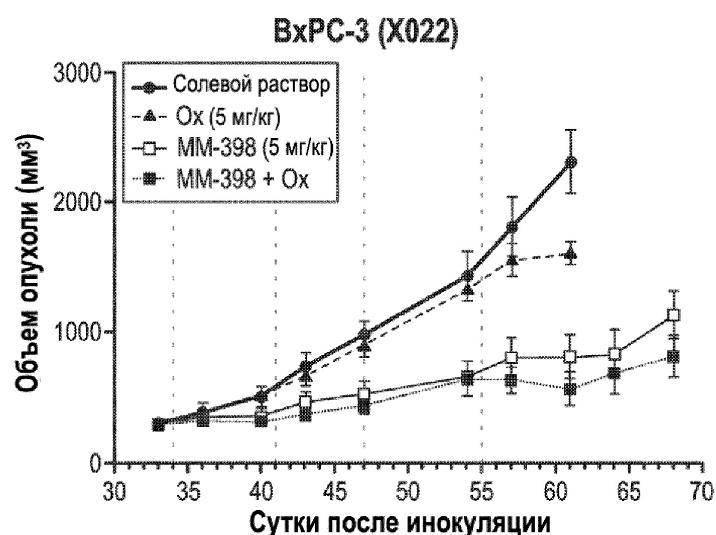
ФИГ. 2A



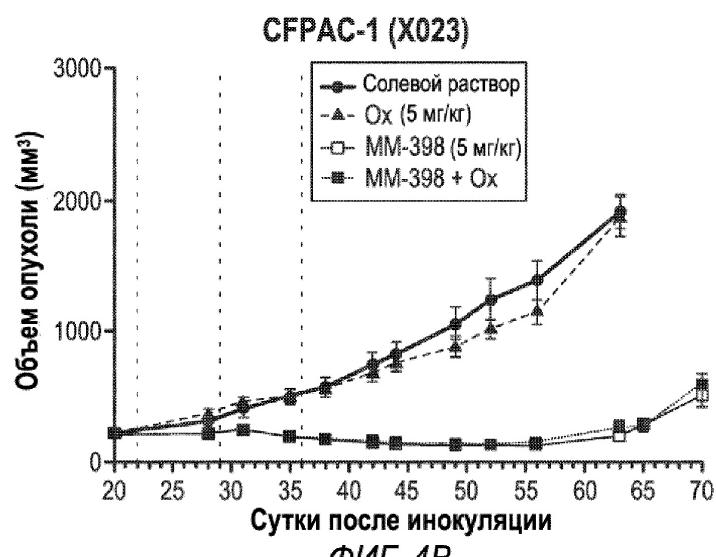
ФИГ. 2В

**Монотерапия****ФИГ. 3А****ФИГ. 3Б**

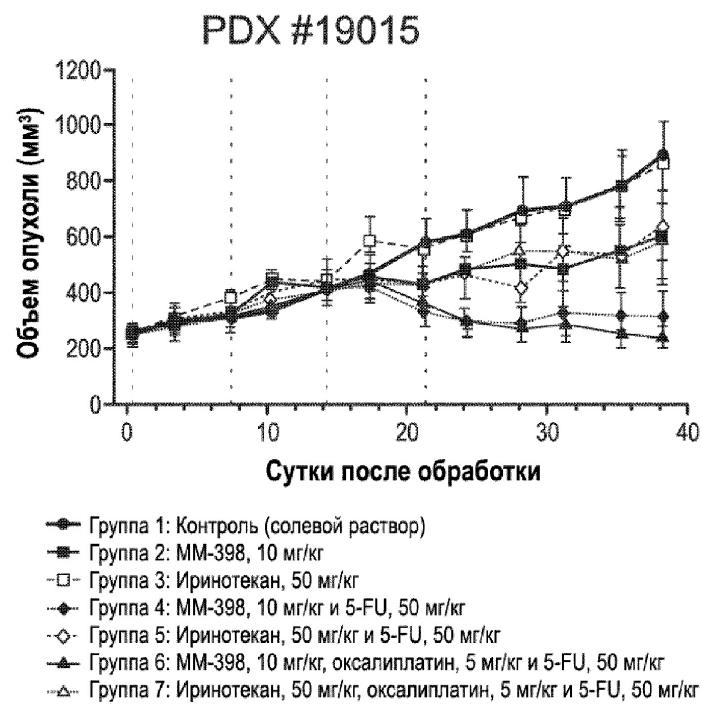
6/22

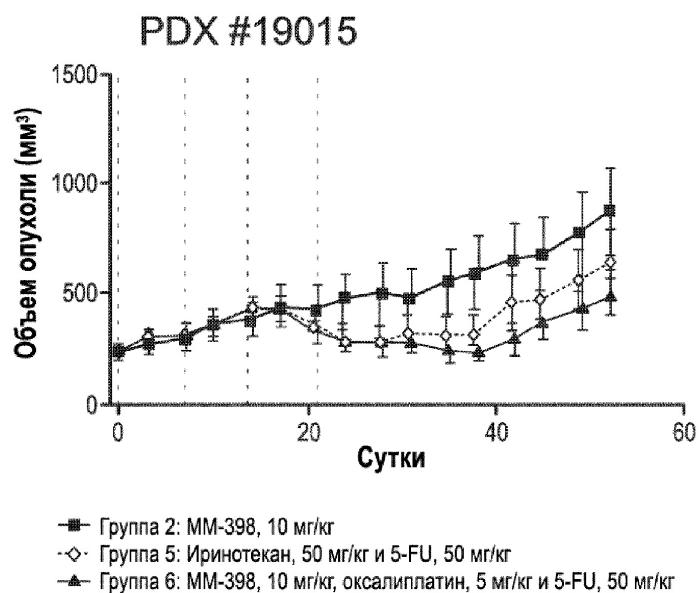


ФИГ. 4А

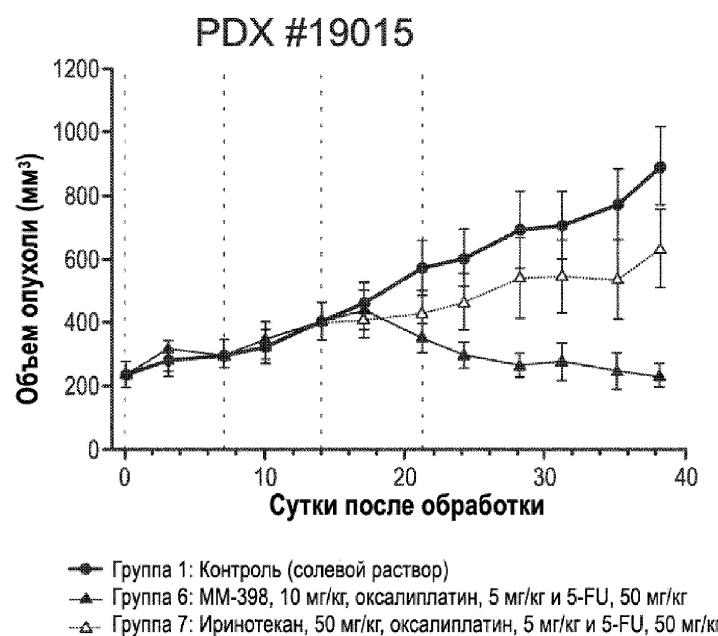


ФИГ. 4В

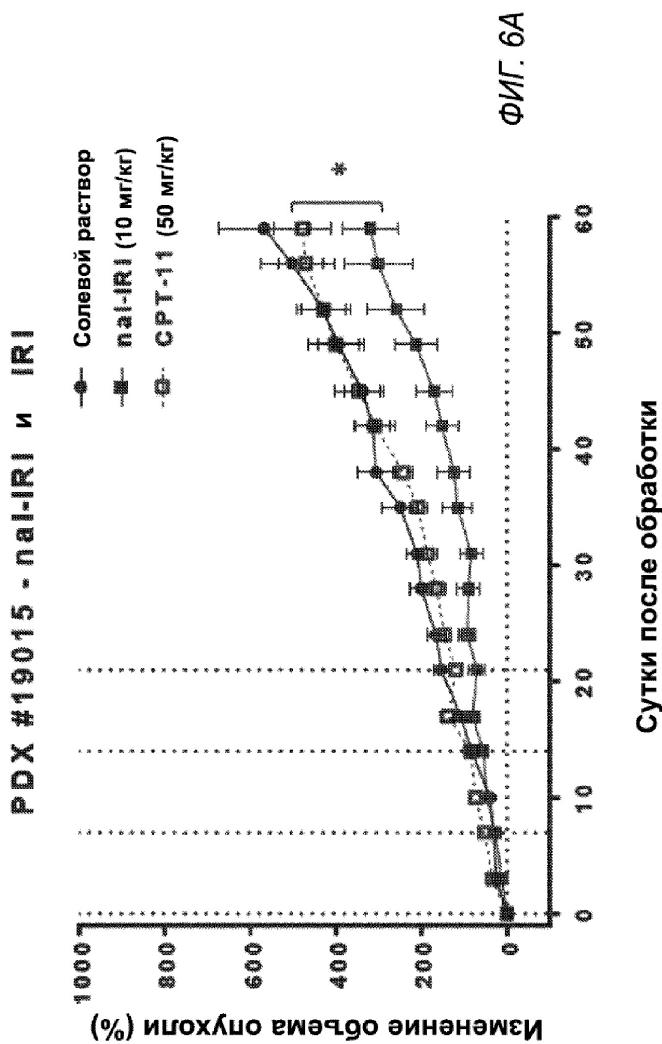
**ФИГ. 5А**



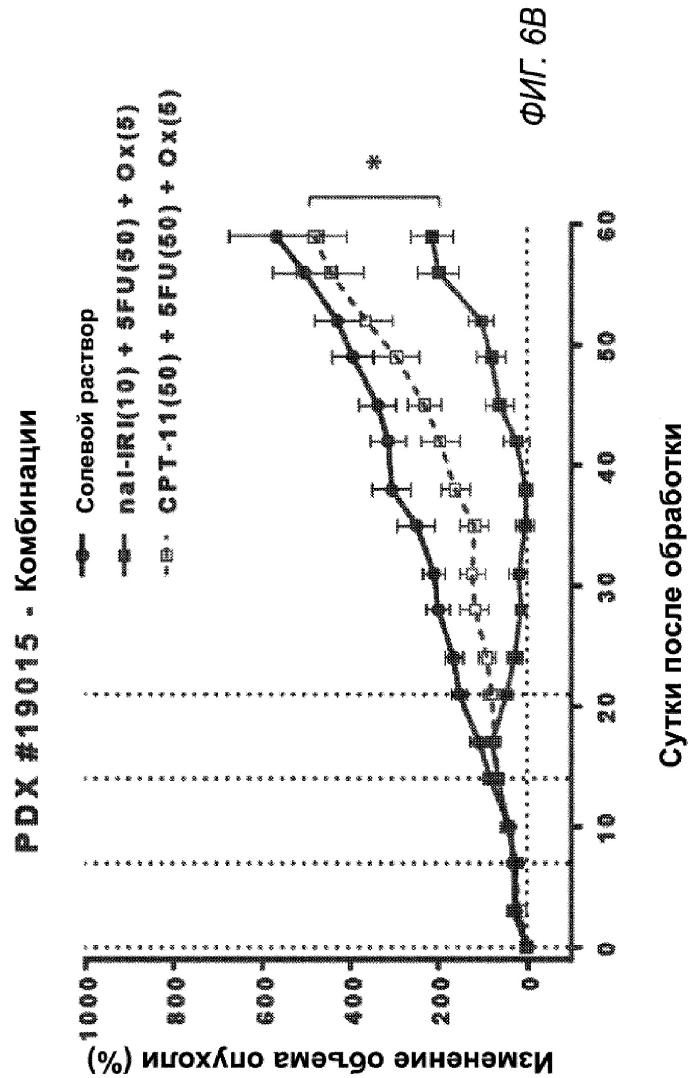
ФИГ. 5В

**ФИГ. 5С**

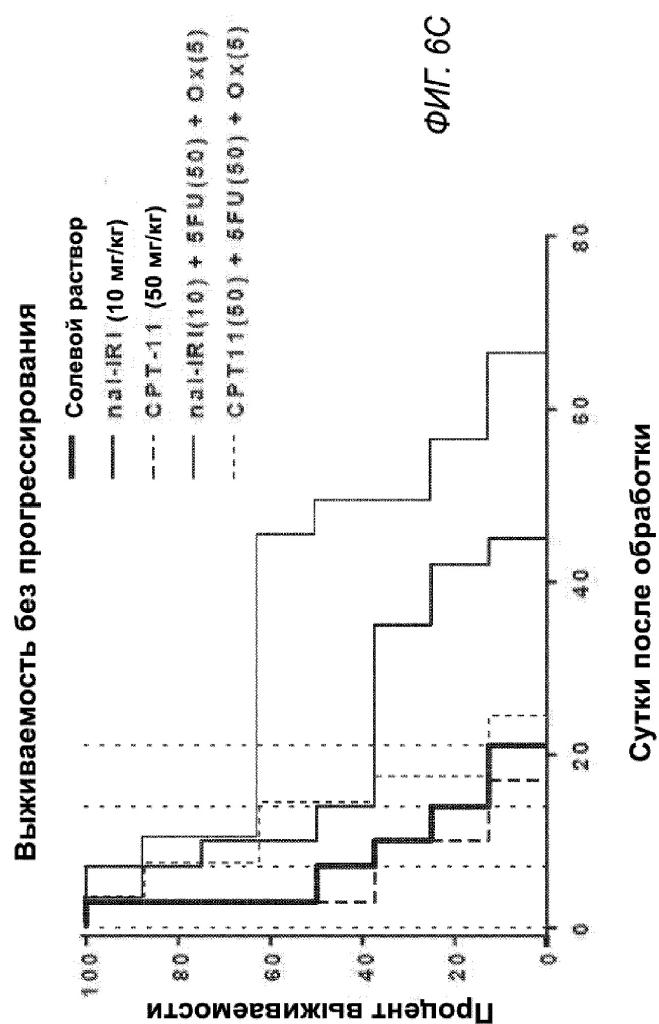
10/22



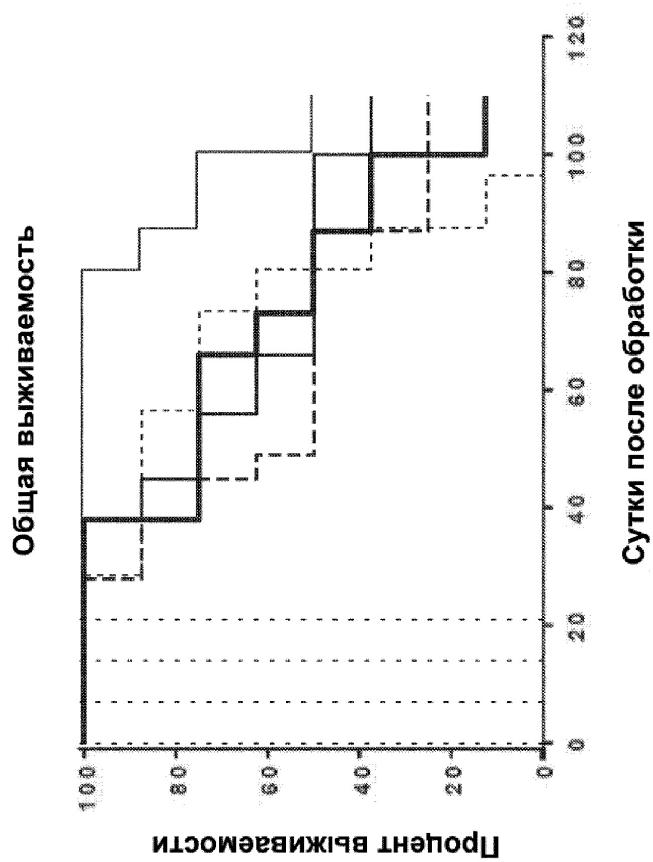
11/22



12/22

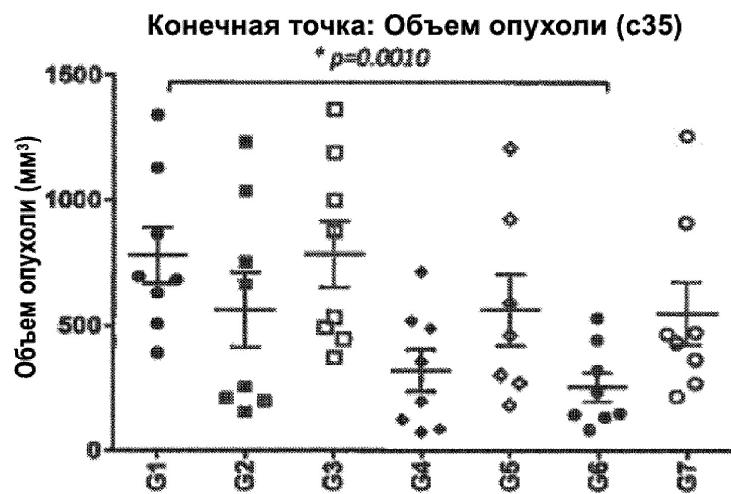


ФИГ. 6Д



14/22

- Г1 - Контроль
- Г2 - MM-398, 10 мг/кг
- Г3 - Иринотекан, 50 мг/кг
- Г4 - MM-398, 10 мг/кг + 5FU, 50 мг/кг
- Г5 - Иринотекан, 50 мг/кг + 5FU, 50 мг/кг
- Г6 - MM-398, 10 мг/кг + 5FU, 50 мг/кг + Ох, 5 мг/кг
- Г7 - Иринотекан, 50 мг/кг + 5FU, 50 мг/кг + Ох, 5 мг/кг

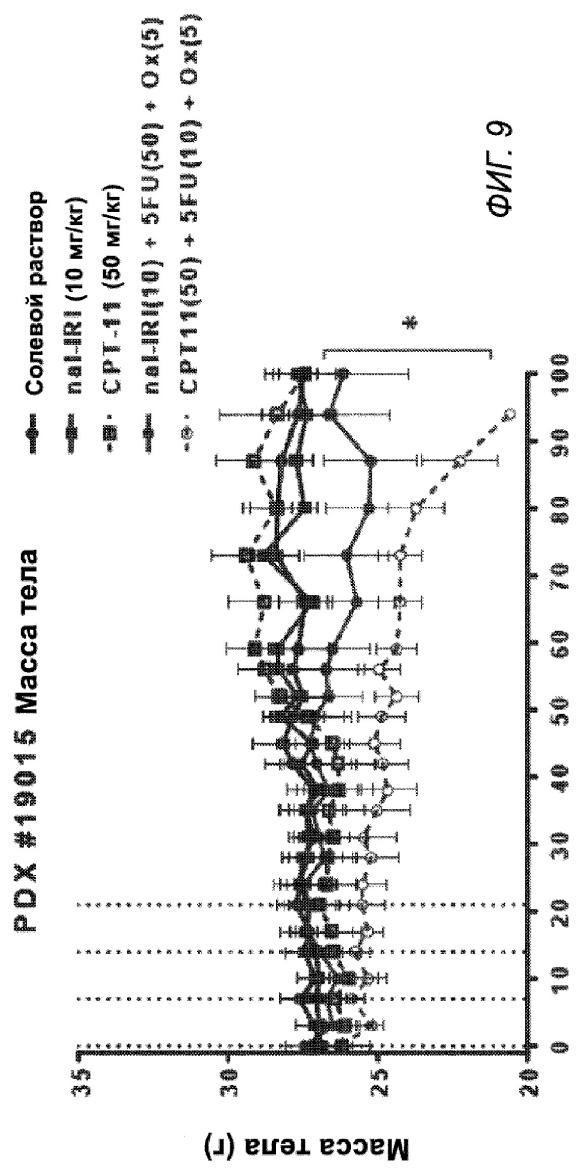


ФИГ. 7

	Контроль	MM-39B	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINOX
Об. опухоли (средн. $\text{мм}^3$ ; c35)	779	562	753	321	523	255	445
ИРО (% на c35)	н/д	27.9%	3.4%	58.8%	32.9%	67.3%	42.9%
Медиан. кол-во супок до 1000 $\text{мм}^3$	50.5 (n=8 из 8) (6 из 8 2 иск.)	68 (6 из 8)	43.5 (8 из 8)	70 (6 из 8 2 иск.)	56 (7 из 7)	77 (8 из 8)	56 (8 из 8)
Стабильн. заболев.	0	3	1	2	3	2	4
ЧО (30%-95% снижение)	0	0	0	3	0	4	0
ПО (≥95% снижение)	0	0	0	0	0	0	0
Частота ответа (≥30% снижение)	0%	0%	0%	38%	0%	50%	0%
Контроль заболев.	0%	38%	13%	63%	38%	75%	50%
Частота (ЧО + С3)							
Медиан. выживаемость без прогресс. (сутки)	5	12	3	36.5	10	47	14
Медиан. ОВ (сутки)	80	83	68	100	80	105	80

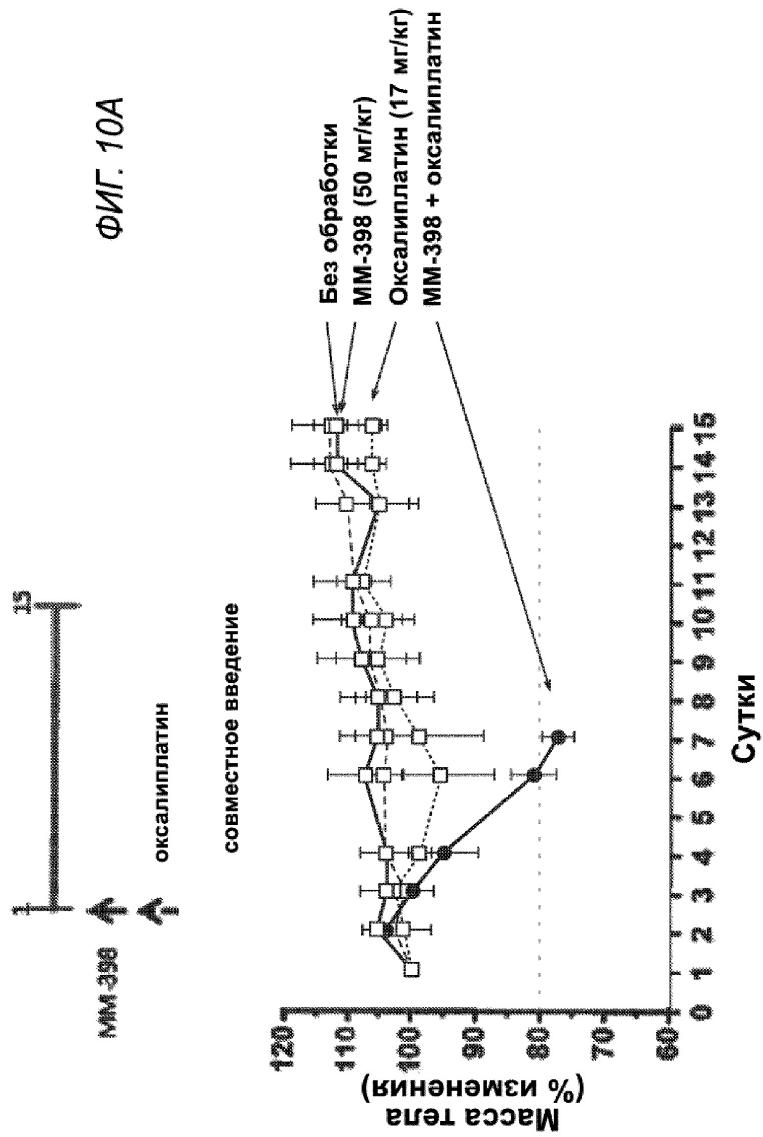
ФИГ. 8

16/22



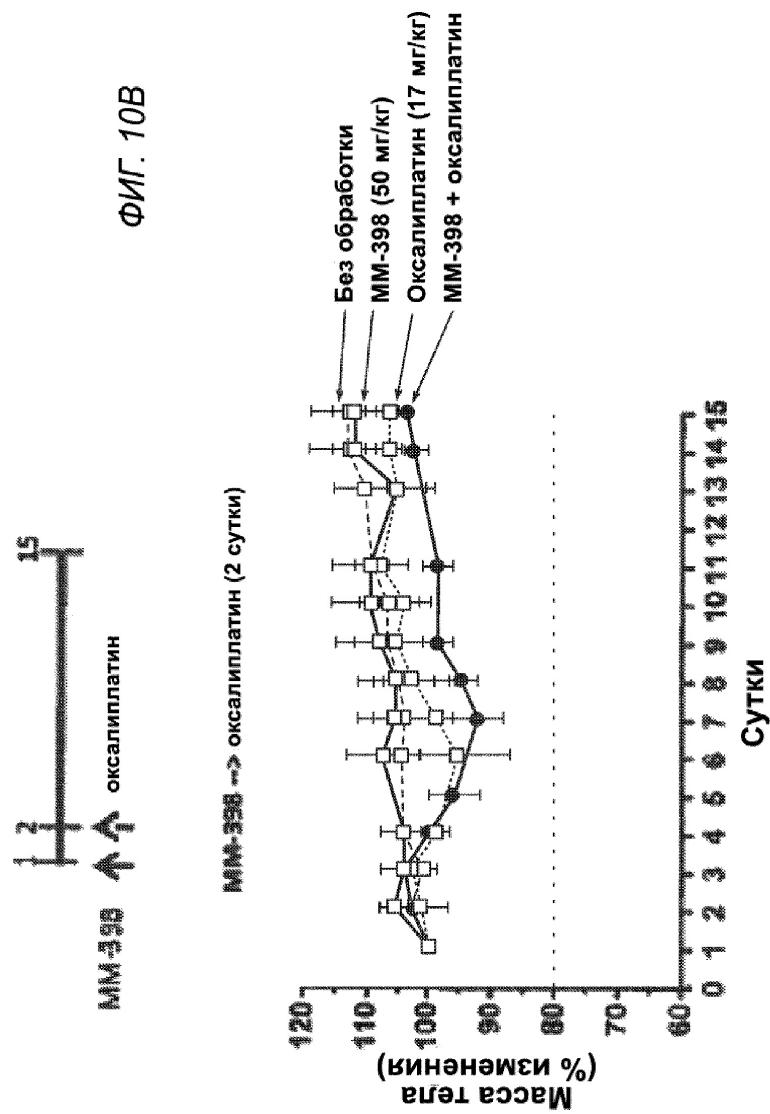
17/22

ФИГ. 10А

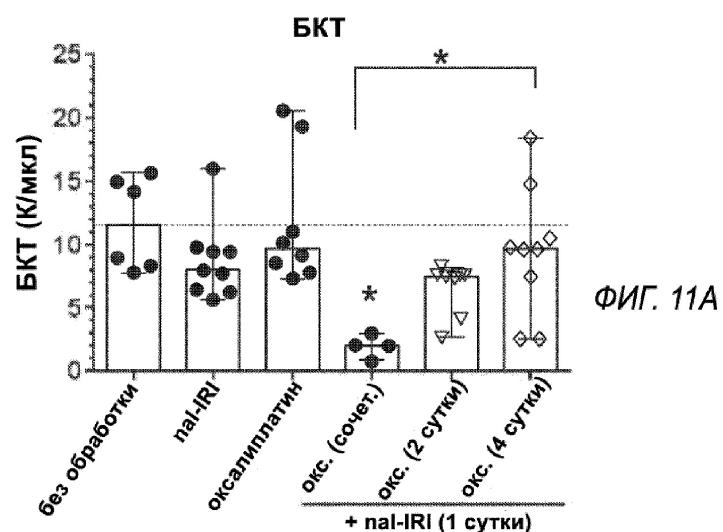


18/22

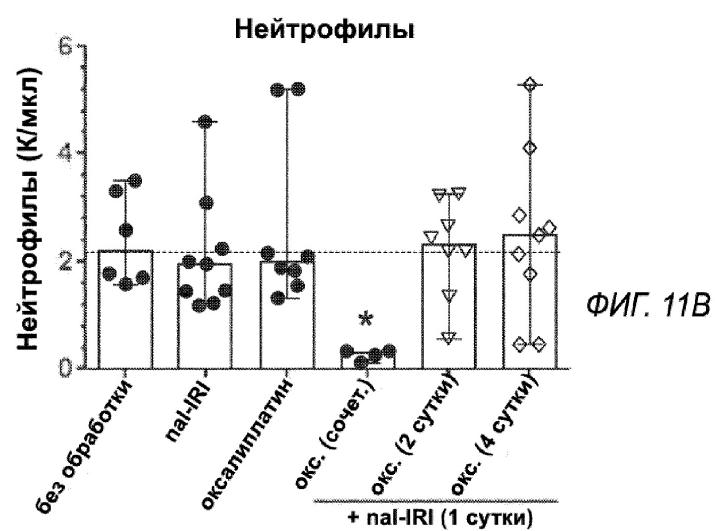
ФИГ. 10В



19/22

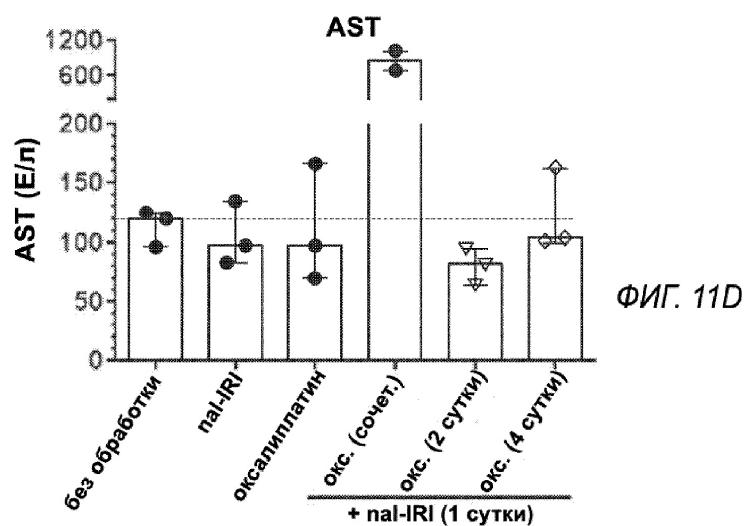
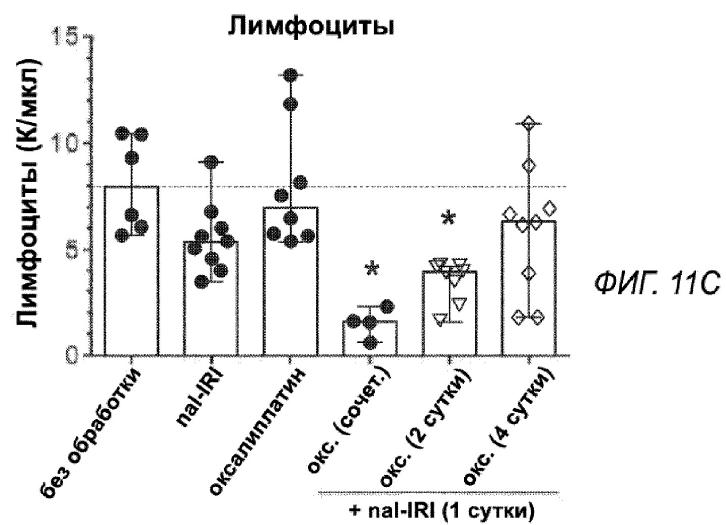


ФИГ. 11А

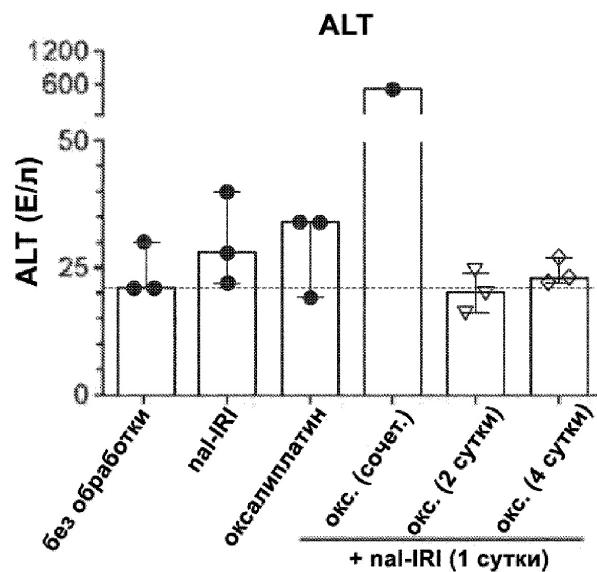


ФИГ. 11В

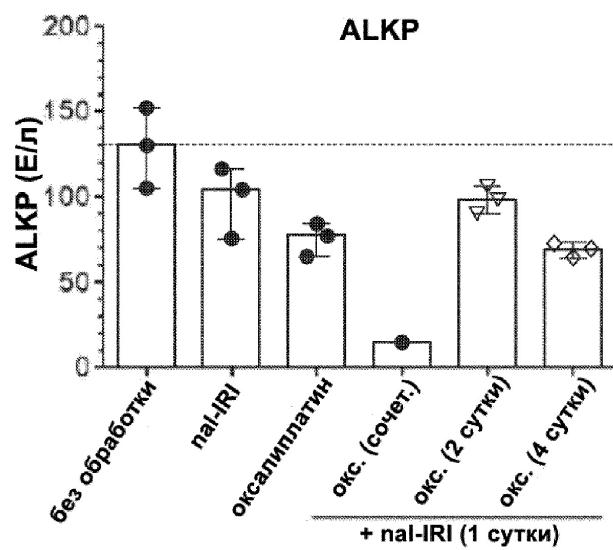
20/22



21/22



ФИГ. 11Е



ФИГ. 11F

**Вводное исследование**  
безопасности  
6-18 пациентов

**Группа 1**

nai-IRI + 5-FU/LV  
+ оксалиплатин

**Подтверждение дозы**  
в группе 1 в части 2

ЧАСТЬ 1

**ФИГ. 12**

**Рандомизация**  
**N = 50 пц/группу**  
**1-я кон. точка:**  
**ВБП через 24 недели**

**Группа 3**

nab-пакл. + гемцит.  
Контроль

**Группа 2**

nai-IRI + 5-FU/LV

**Группа 1**

nai-IRI + 5-FU/LV  
+ оксалиплатин

ЧАСТЬ 2