



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(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 irinotecan (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-

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. КО А.Н. et al. "A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosolate (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.

RU 2747124 C2

RU 2747124 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(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"**

(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)**

(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-fluoruracil.

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 аденокарциномы поджелудочной железы у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы, включающий введение пациенту антинеопластической терапии один раз каждые две недели, причем антинеопластическая терапия состоит из:

a.  $60 \text{ мг/м}^2$  липосомального иринотекана,

b.  $60 \text{ мг/м}^2$  оксалиплатина,

c.  $200 \text{ мг/м}^2$  (l)-формы лейковорина или  $400 \text{ мг/м}^2$  (l+d) рацемической формы лейковорина и

d.  $2400 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацила.

2. Способ лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы у пациента-человека, который ранее не получал химиотерапию для лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы, включающий введение пациенту антинеопластической терапии один раз каждые две недели, причем антинеопластическая терапия состоит из:

a.  $60 \text{ мг/м}^2$  липосомального иринотекана,

b.  $60 \text{ мг/м}^2$  оксалиплатина,

c.  $200 \text{ мг/м}^2$  (l)-формы лейковорина или  $400 \text{ мг/м}^2$  (l+d) рацемической формы лейковорина и

d.  $2400 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацила, где липосомальный иринотекан содержит иринотекан октасульфат сахарозы, инкапсулированный в липосомных везикулах, содержащих 1,2-дистеароил-сн-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ), холестерин и N-карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-сн-глицеро-3-фосфоэтаноламин (МПЭГ-2000-ДСФЭ).

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.

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

a.  $60 \text{ мг/м}^2$  липосомального иринотекана,

b.  $60 \text{ мг/м}^2$  оксалиплатина,

c.  $200 \text{ мг/м}^2$  (l)-формы лейковорина или  $400 \text{ мг/м}^2$  (l+d) рацемической формы лейковорина и

d.  $2400 \text{ мг/м}^2$  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, затем вводят 5-фторурацил.

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

a.  $60 \text{ мг/м}^2$  липосомального иринотекана,

b.  $60 \text{ мг/м}^2$  оксалиплатина,

c.  $200 \text{ мг/м}^2$  (l)-формы лейковорина или  $400 \text{ мг/м}^2$  (l+d) рацемической формы лейковорина и

d.  $2400 \text{ мг/м}^2$  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 начинают через 2 часа после завершения каждого введения липосомального иринотекана.

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

a.  $60 \text{ мг/м}^2$  липосомального иринотекана,

b.  $60 \text{ мг/м}^2$ - $85 \text{ мг/м}^2$  оксалиплатина,

c.  $200 \text{ мг/м}^2$  (l)-формы лейковорина или  $400 \text{ мг/м}^2$  (l+d) рацемической формы лейковорина и

d.  $2400 \text{ мг/м}^2$  5-фторурацила,

причем липосомальный иринотекан, оксалиплатин и лейковорин вводят на 1 и 15 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.

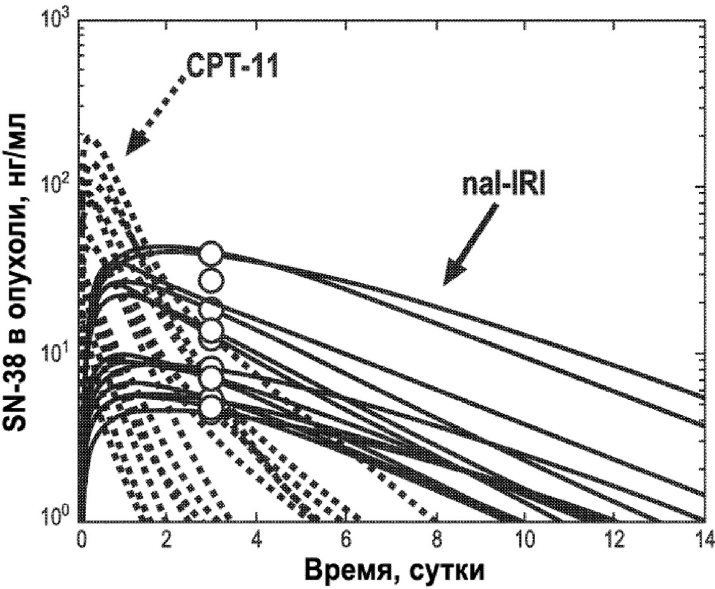
12. Способ по любому из пп. 5, 6 или 11, отличающийся тем, что 5-фторурацил вводят на 1 и 15 сутки 28-суточного цикла лечения.

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

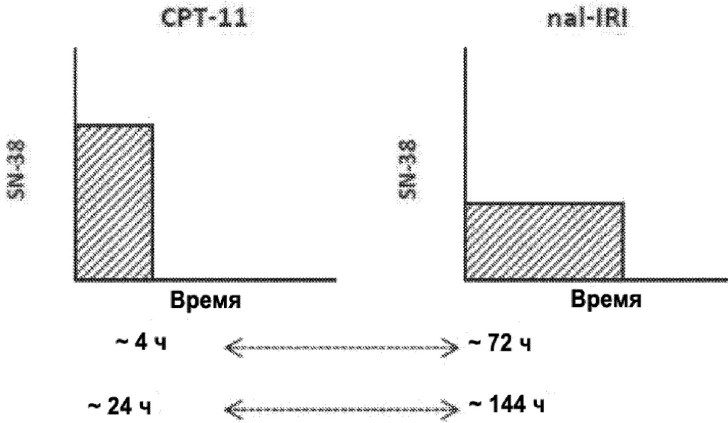
14. Способ по любому из пп. 1 или 3-13, отличающийся тем, что липосомальный иринотекан содержит иринотекан, инкапсулированный в липосомных везикулах, включающих 1,2-дистеароил-сн-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ), холестерин и N-карбонилметоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-сн-глицеро-3-фосфоэтаноламин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

1

1/22

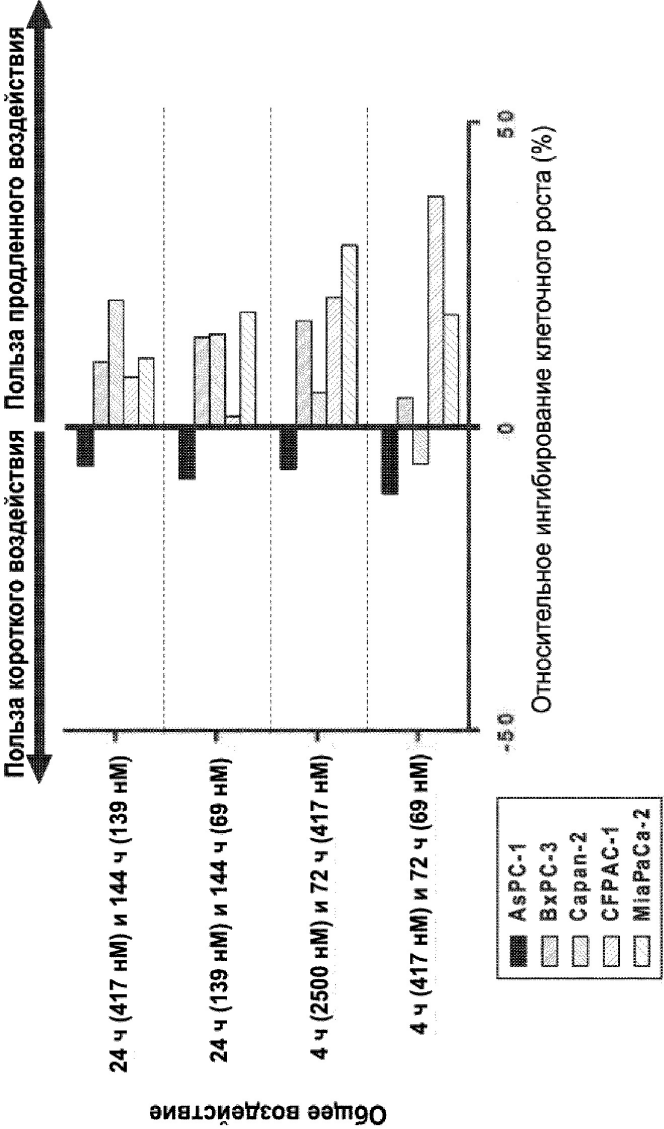


ФИГ. 1А



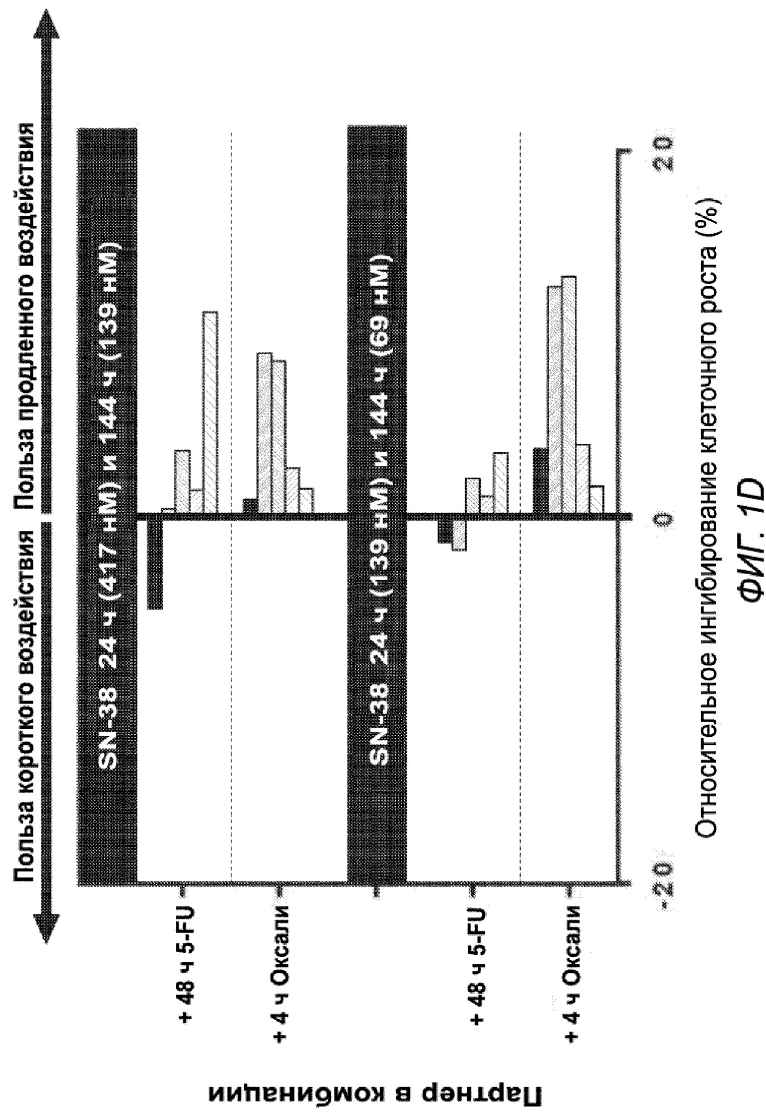
ФИГ. 1В

2

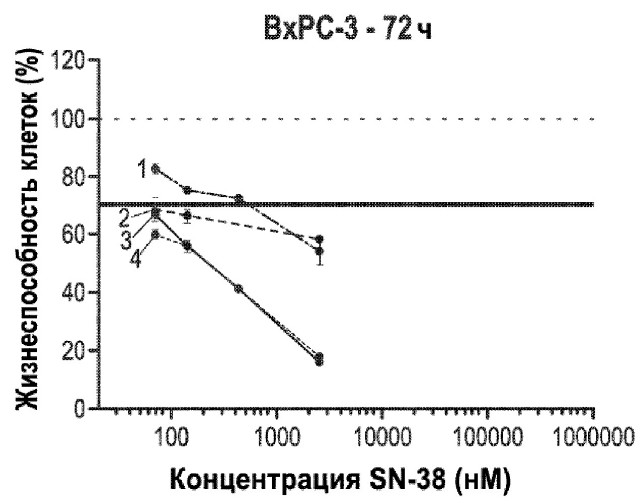


ФИГ. 1С

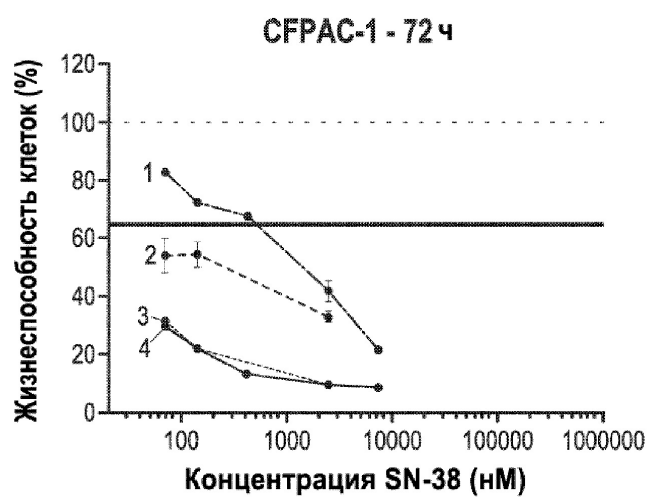
3/22



4/22

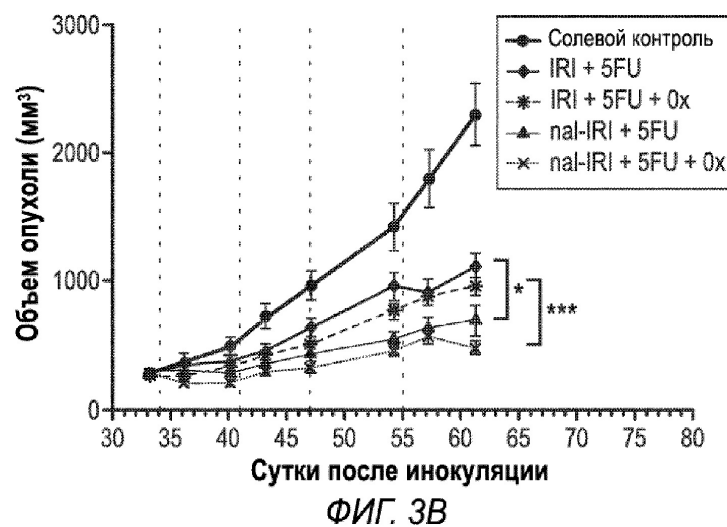
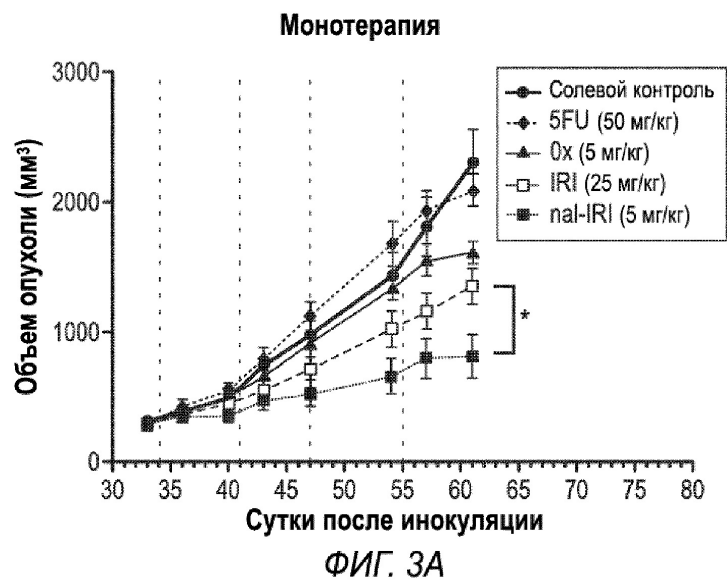


ФИГ. 2А

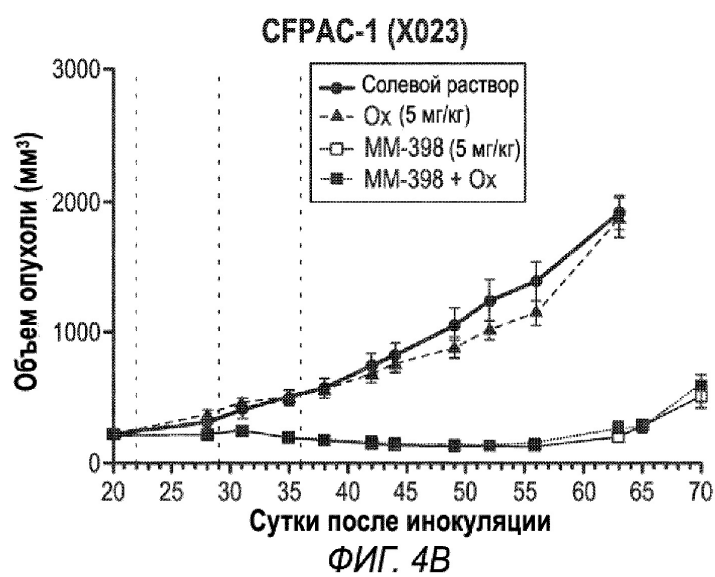
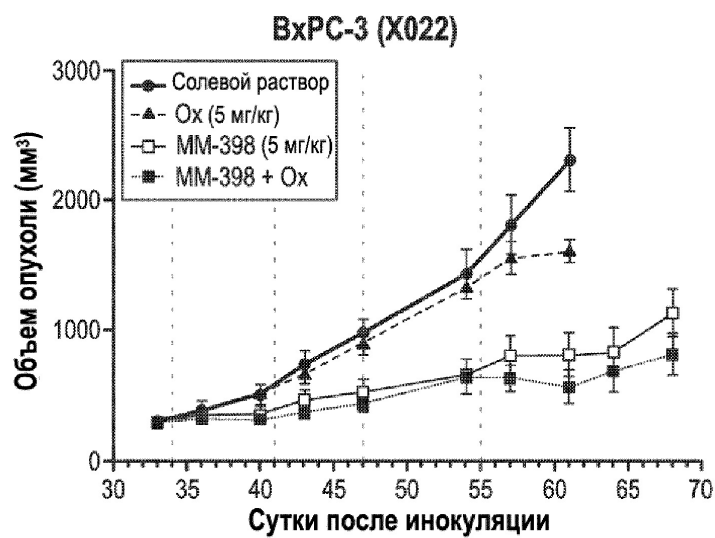


ФИГ. 2В

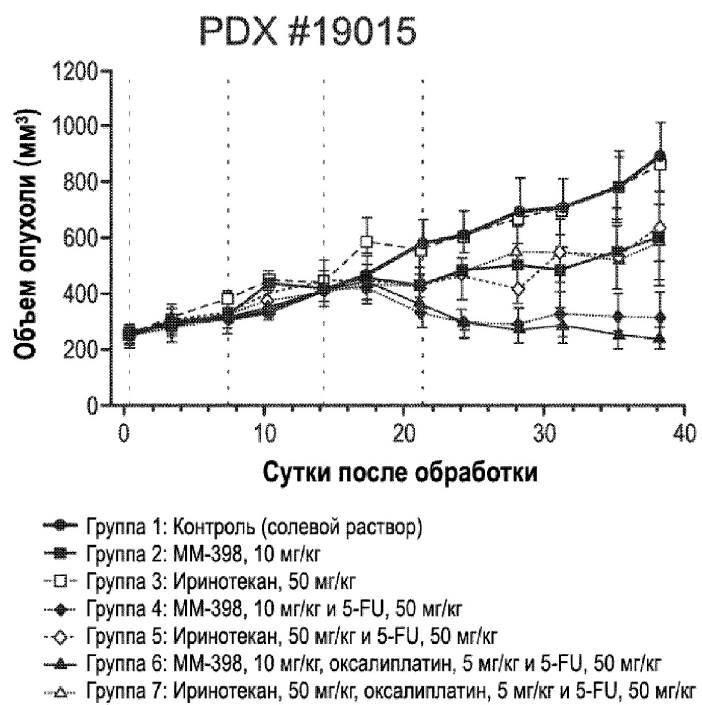
5/22



6/22



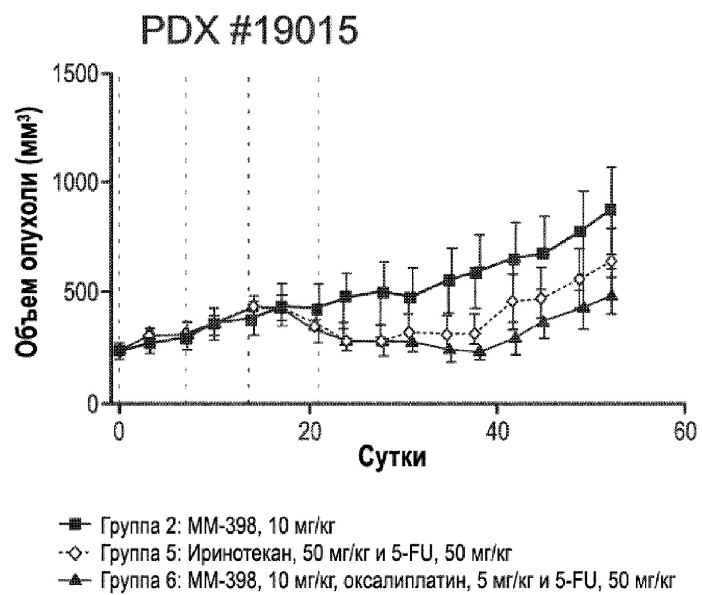
7/22



ФИГ. 5А

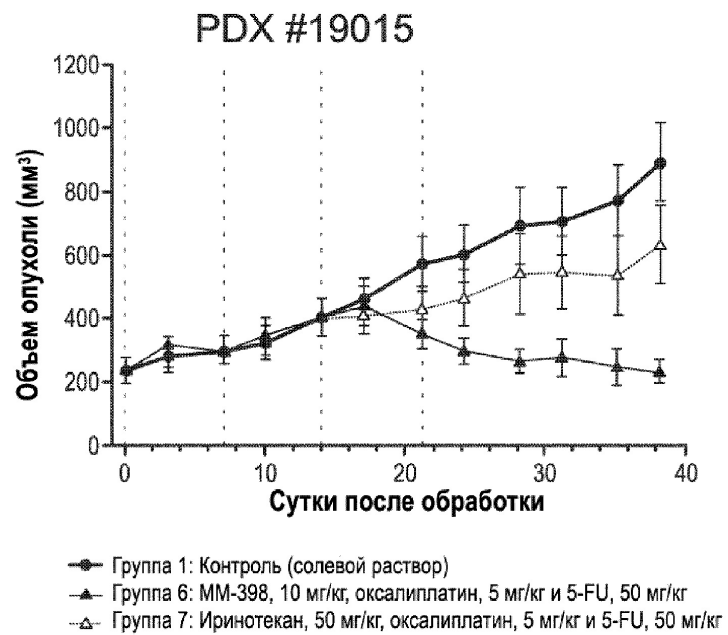


8/22



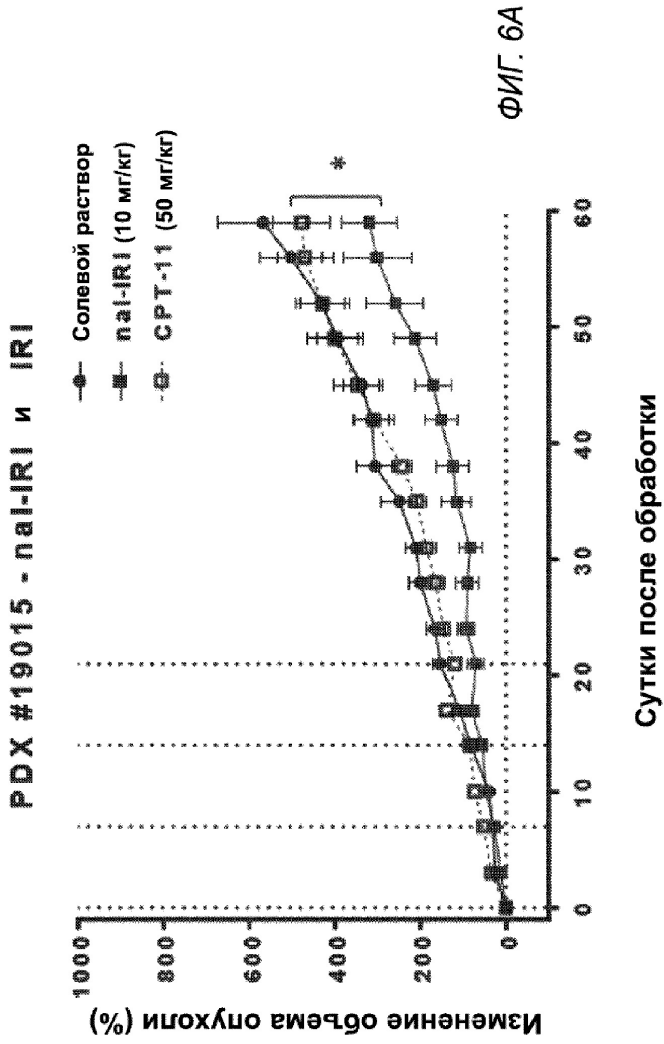
ФИГ. 5В

9/22

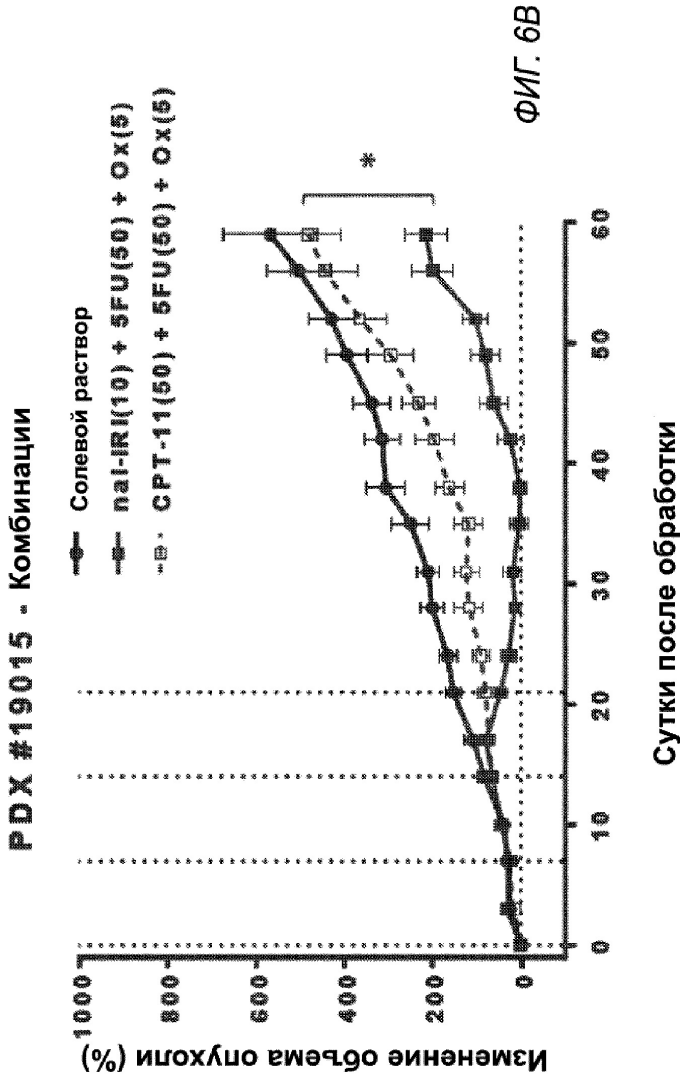


ФИГ. 5С

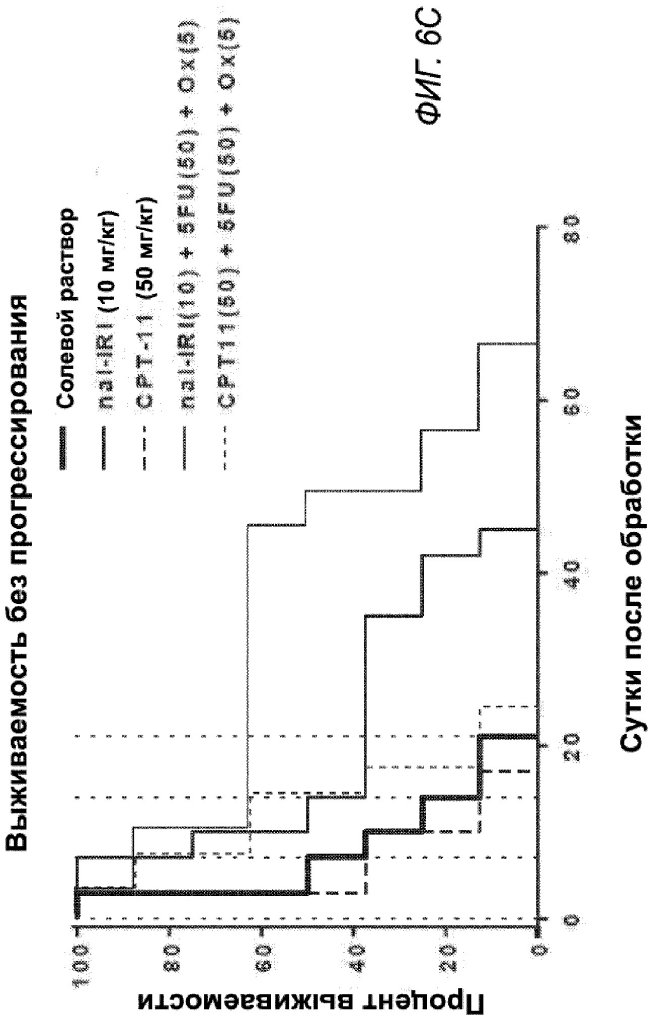
10/22

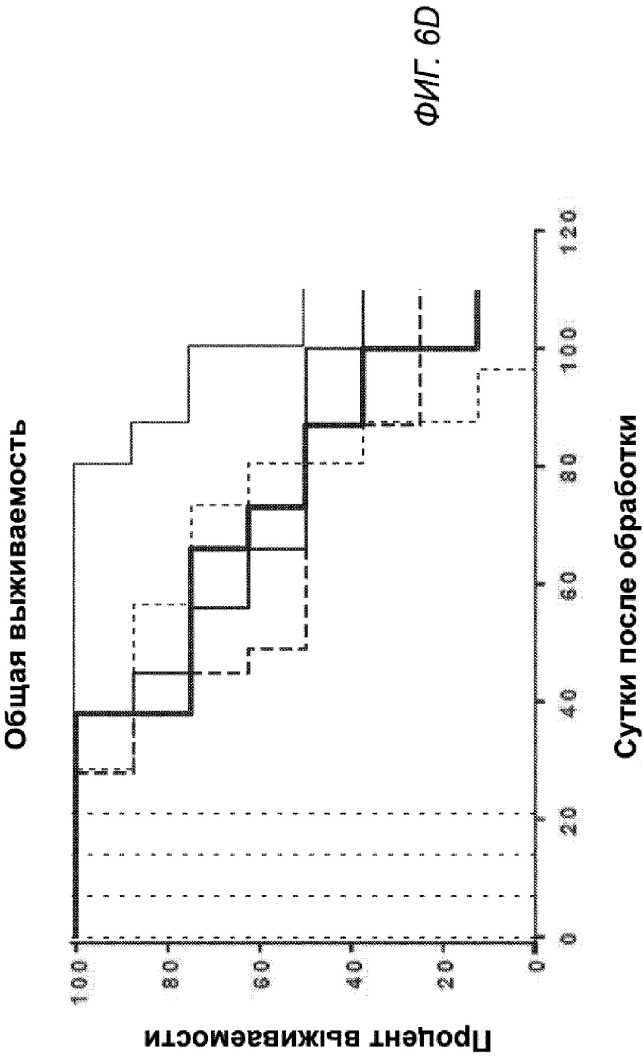


11/22



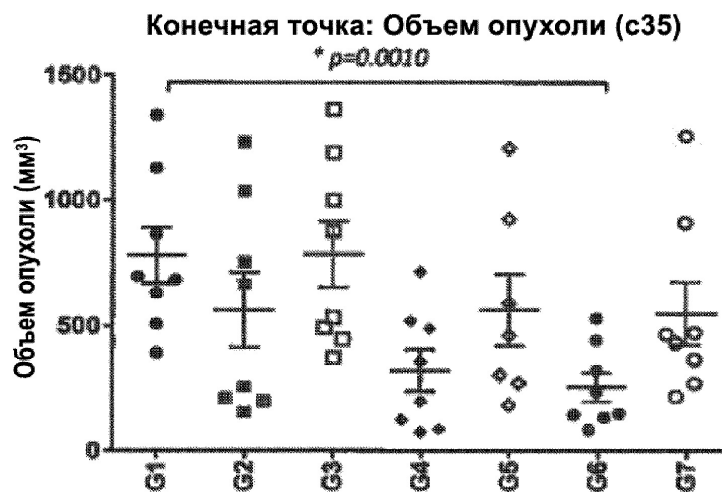
12/22





14/22

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

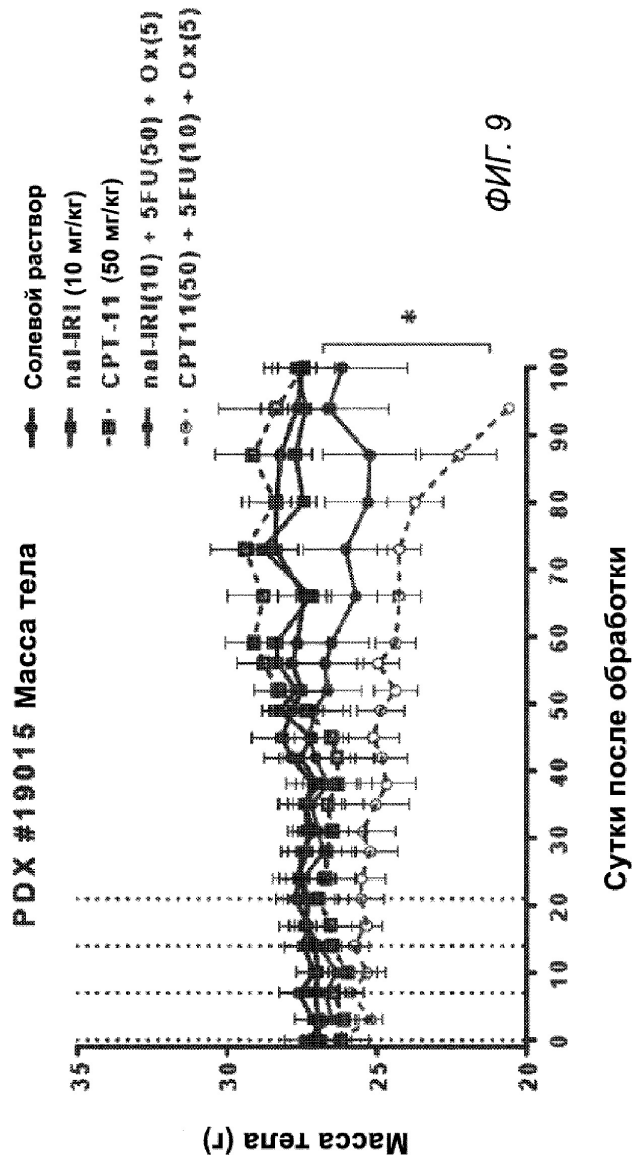


ФИГ. 7

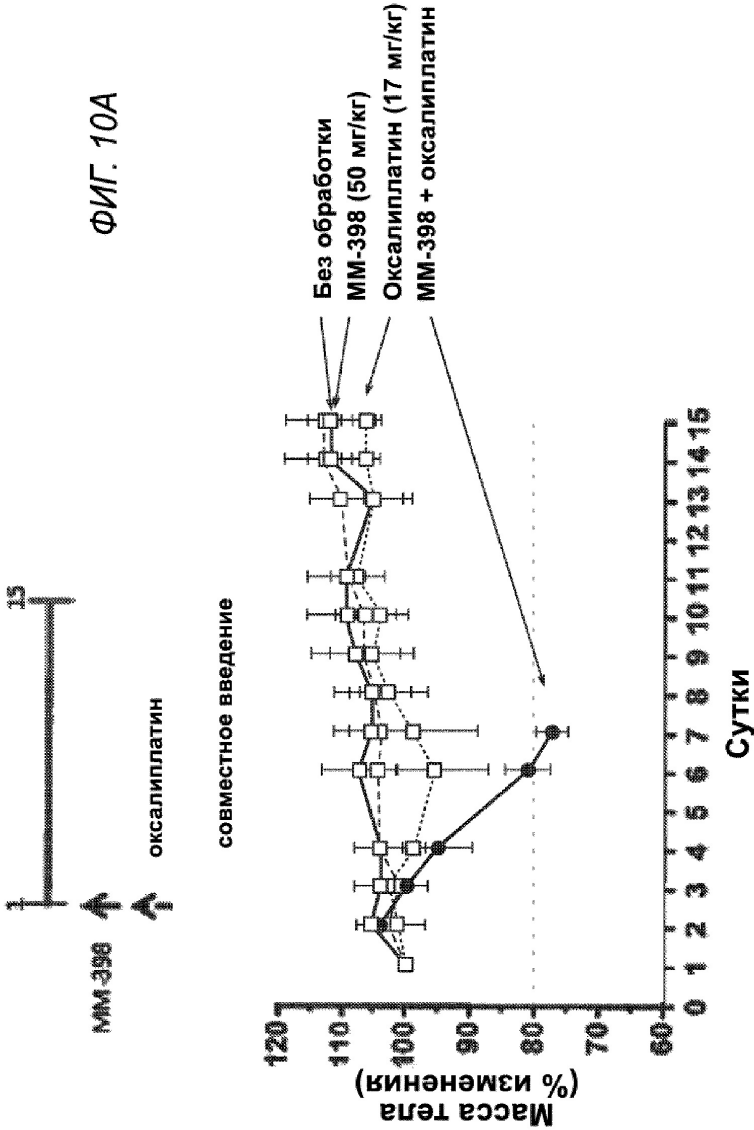
	Контроль	MM-398	IRI	NAPOLI	FOLFIRI	NAPOX	FOLFIRINOX
Об. опухоли (средн. мм³, с35)	779	562	753	321	523	255	445
ИРО (% на с35)	н/д	27.9%	3.4%	58.8%	32.9%	67.3%	42.9%
Медиан. кол-во суток до 1000 мм³	50.5 (n=8 из 8)	68 (6 из 8, 2 иск.)	43.5 (8 из 8)	70 (6 из 8, 2 иск.)	56 (7 из 7)	77 (8 из 8)	56 (8 из 8)
Стабильн. заболев. (-30% - +30%)	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 (ЧОО + СЗ)							
Медиан. выживаемость без прогресс. (сутки)	5	12	3	36.5	10	47	14
Медиан. ОБ (сутки)	80	83	68	100	80	105	80

ФИГ. 8

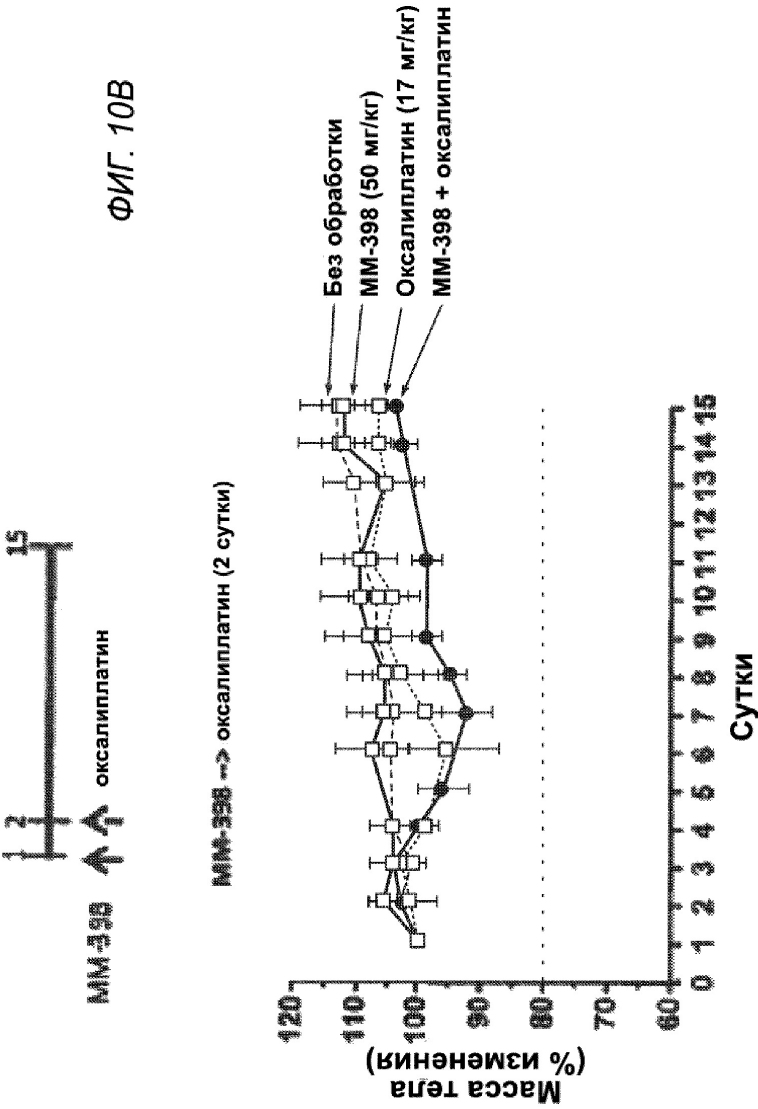




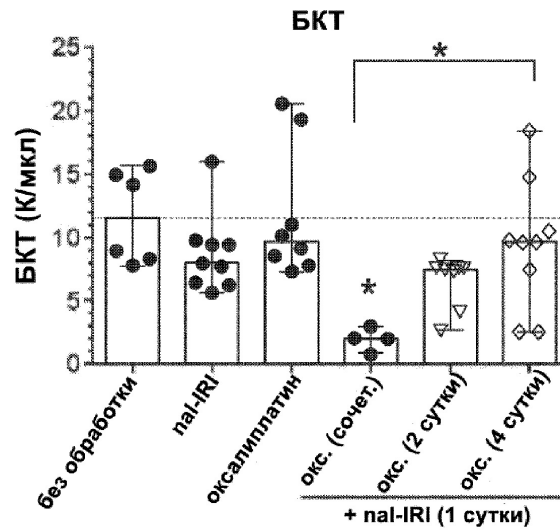
17/22



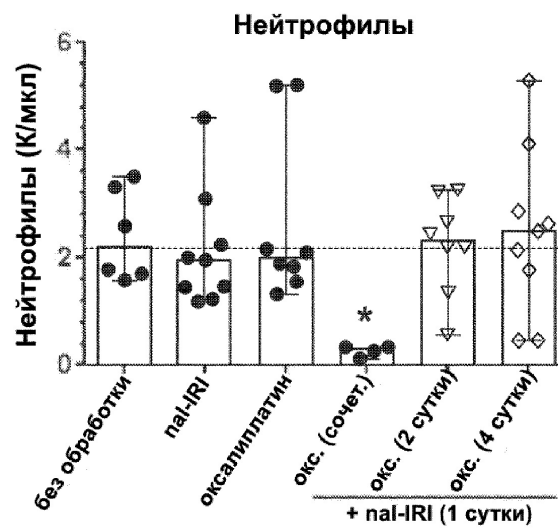
18/22



19/22

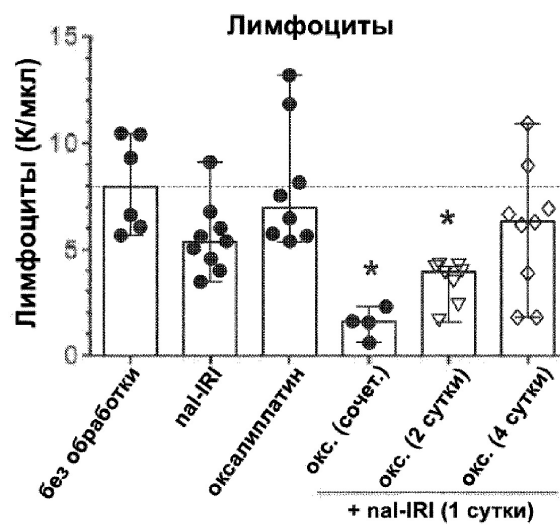


ФИГ. 11А

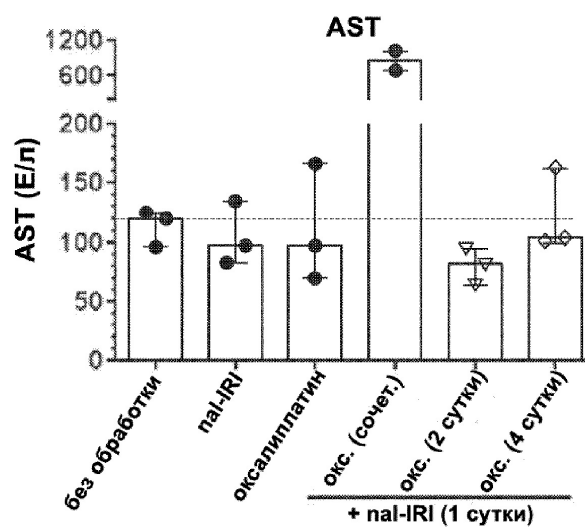


ФИГ. 11В

20/22

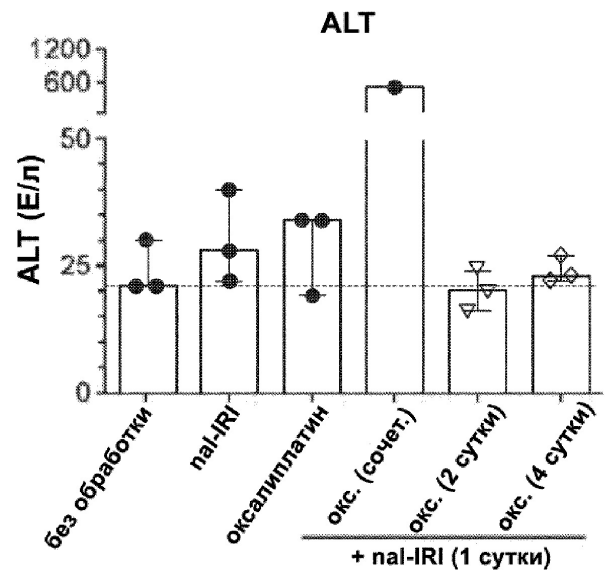


ФИГ. 11C

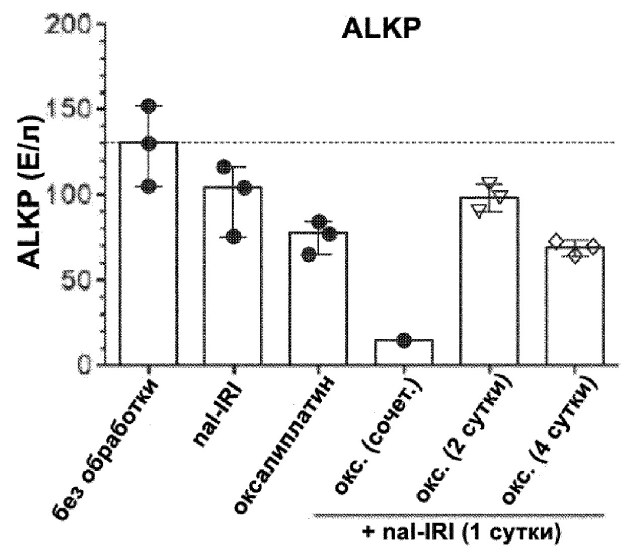


ФИГ. 11D

21/22



ФИГ. 11E



ФИГ. 11F

