



(12) PATENT

(11) 343908

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 35/04 (2006.01)

A61K 35/00 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 33/24 (2019.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

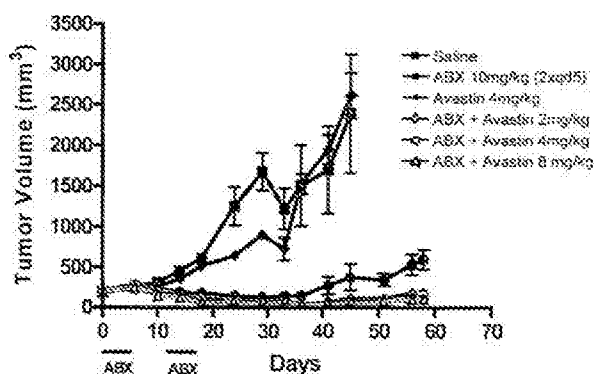
A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20092179	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.11.06 PCT/US2007/023446
(22)	Inng.dag	2009.06.05	(85)	Videreføringsdag	2009.06.05
(24)	Løpedag	2007.11.06	(30)	Prioritet	2006.11.06, US, 11/594,417
(41)	Alm.tilgj	2009.08.06			
(45)	Meddelt	2019.07.01			
(73)	Innehaver	Abraxis Bioscience LLC, 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, CA90025 LOS ANGELES, USA			
(72)	Oppfinner	Neil P Desai, c/o Abraxis Bioscience LLC, 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2000, CA90025 LOS ANGELES, USA			
(74)	Fullmektig	Patrick Soon-Shiong, 149 South Barrington Avneue, #311, CA90049 LOS ANGELES, USA TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Nanopartikler av paklitaxel og albumin i kombinasjon med bevacizumab mot kreft.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 2006089290 A WO 2007027819 A WO 2007027941 A			
(57)	Sammendrag				

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer kombinasjonsbehandlingsmetoder for behandling av proliferative sykdommer (slik som kreft), omfattende en første behandling som omfatter administrering til et individ av en effektiv mengde av et taxan i et nanopartikkelpreparat, og en andre behandling som kan omfatte f.eks. stråling, kirurgi, administrering av kjemoterapeutiske midler (slik som et anti-VEGFantistoff) eller kombinasjoner derav. Det er også tilveiebrakt fremgangsmåter for å administrere til et individ et legemiddeltaxan i et nanopartikkelpreparat basert på et metronomisk doseringsregime.



Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter og preparater for behandling av proliferative sykdommer, som omfatter administreringen av en kombinasjon av et taxan og minst ett annet og andre terapeutiske midler, samt andre

5 behandlingsmetoder som kan anvendes ved behandlingen av proliferative sykdommer. Særlig vedrører oppfinnelsen anvendelsen av nanopartikler, som omfatter paklitaxel og albumin (slik som Abraxan) i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler eller stråling, som kan brukes til behandlingen av kreft.

Bakgrunn

Mangelen på respons fra et betydelig antall tumorer på legemiddel- og/eller strålebehandling er et alvorlig problem ved behandlingen av kreft. Faktisk er dette en av hovedgrunnene til at mange av de mest dominerende former av humankreft fortsatt er motstandsdyktige overfor effektiv kjemoterapeutisk intervensjon, til tross for visse

15 fremskritt innenfor området kjemoterapi.

Kreft behandles nå primært med én type eller en kombinasjon av tre typer behandlinger: kirurgi, stråling og kjemoterapi. Kirurgi er en tradisjonell fremgangsmåte hvor hele tumoren eller en del av den fjernes fra kroppen. Kirurgi er generelt bare effektiv til behandling av tidlige stadier av kreft. Selv om kirurgi noen ganger er effektiv ved fjerning av

20 tumorer som befinner seg på bestemte steder, f.eks. i brystet, tykktarmen og huden, kan den ikke brukes ved behandlingen av tumorer som befinner seg i andre områder, utilgjengelig for kirurger, og heller ikke i behandlingen av neoplastiske tilstander som har spredd seg, slik som leukemi. For mer enn 50 % av kreftindivider er de på det tidspunktet de blir diagnostisert, ikke lenger kandidater for effektiv kirurgisk behandling. Kirurgiske

25 prosedyrer kan øke tumormetastaser gjennom blodsirkulasjon under kirurgi. De fleste kreftindivider dør ikke av kreften på tidspunktet for diagnose eller kirurgi, men dør heller av metastasen og det nye anfallet av kreften.

Andre terapier er også ofte ineffektive. Strålebehandling er effektiv bare for individer som er stilt overfor klinisk lokalisert sykdom på tidlige stadier og midtstadier av

30 kreft, og er ikke effektive for de sene stadiene av kreft med metastase. Stråling anvendes generelt på et definert område av individets kropp som inneholder unormalt proliferativt vev for å maksimalisere dosen absorbert av det unormale vevet og minimalisere dosen absorbert av det normale vevet i nærheten. Det er imidlertid vanskelig (om ikke umulig) å administrere selektivt terapeutisk stråling til det unormale vevet. Normalt vev nært ved det

35 unormale vevet eksponeres således også for potensielt skadelige doser av stråling gjennom behandlingsforløpet. Det finnes også noen behandlinger som krever eksponering av individets hele kropp for strålingen, ved en fremgangsmåte som kalles "total kroppsstråling", eller "TBI". Virkningsfullheten av stråleterapeutiske teknikker ved ødeleggelse av unormale

proliferative celler balanseres derfor av ledsagende cytotoksiske effekter på nærliggende normale celler. På grunn av dette har strålebehandlingsteknikker en iboende snever terapeutisk indeks som resulterer i den ikke tilfredsstillende behandling av de fleste tumorer. Selv de beste stråleterapeutiske teknikkene kan resultere i ufullstendig tumorreduksjon, tumortilbakekomst, økende tumorbyrde og induksjon av stråleresistente tumorer.

Kjemoterapi involverer ødeleggelsen av cellereplikasjon eller cellemetabolisme. Kjemoterapi kan være effektiv, men det er alvorlig bivirkninger, f.eks. oppkast, lavt antall hvite blodlegemer (WBC), hårtap, vekttap og andre toksiske effekter. På grunn av de svært toksiske bivirkningene kan mange kreftindivider ikke med hell slutføre et fullstendig kjemoterapiregime. Kjemoterapiinduserte bivirkninger påvirker i betydelig grad livskvaliteten til individet og kan dramatisk påvirke individuell medgjørighet for behandling. I tillegg er skadelige bivirkninger som er forbundet med kjemoterapeutiske midler, generelt den store dosebegrensende toksisitet (DLT) ved administreringen av disse legemidlene. Mukositt er f.eks. en av de viktigste dosebegrensende toksisiteter for flere antikreftmidler, inkludert de antimetabolittcytotoksiske midlene 5-FU, metotreksat og slike antitumorantibiotika som doksorubicin. Mange av disse kjemoterapiinduserte bivirkningene kan, dersom de er alvorlige, føre til sykehusinnleggelse eller kreve behandling med analgetika for behandling av smerte. Noen kreftindivider dør av kjemoterapien på grunn av dårlig toleranse overfor kjemoterapien. De ekstreme bivirkningene av antikreftlegemidler forårsakes av den dårlige målspesifisiteten til slike legemidler. Legemidlene sirkulerer gjennom de fleste normale organer hos individer så vel som påtenkte måltumorer. Den dårlige målspesifisiteten som forårsaker bivirkninger, reduserer også virkningsfullheten av kjemoterapi ettersom bare en del av legemidlene målrettes korrekt. Virkningsfullheten av kjemoterapi reduseres ytterligere ved dårlig retensjon av antikreftlegemidlene i måltumorene.

På grunn av alvorligheten og helhetsvirkningen av neoplasme, tumor og kreft er det et stort behov for effektive behandlinger av slike sykdommer eller forstyrrelser som overvinner svakhetene ved kirurgi, kjemoterapi og strålebehandling.

Problemer med kjemoterapeutiske midler

Legemiddelresistensproblemet er en grunn for den ytterligere viktighet av kombinasjonsbehandling, ettersom terapien både må unngå fremkomsten av resistente celler og drepe på forhånd eksisterende celler som allerede er legemiddelresistente.

Legemiddelresistens er det navnet som er gitt den omstendighet at en sykdom ikke gir respons på et behandlingslegemiddel eller behandlingslegemidler.

Legemiddelresistens kan enten være intrinsisk, som betyr at sykdommen aldri har gitt respons på legemidlet eller legemidlene, eller den kan være ervervet, som betyr at sykdommen slutter å gi respons på et legemiddel eller legemidler som sykdommen tidligere har latt seg påvirke av. Multilegemiddelresistens (MDR) er en bestemt type lege-

middelresistens som er kjennetegnet ved en sykdoms kryssresistens overfor mer enn ett funksjonelt og/eller strukturelt ubeslektet legemiddel. Multilegemiddelresistens innenfor kreftområdet er nærmere omtalt i "Detoxification Mechanisms and Tumor Cell Resistance to Anticancer Drugs", av Kuzmich og Tew, særlig kapittel VII, "The Multidrug-Resistant Phenotype (MDR)", Medical Research Reviews, vol. 11, nr. 2, 185-217 (kapittel VII er på sidene 208-213) (1991); og i "Multidrug Resistance and Chemosensitization: Therapeutic Implications for Cancer Chemotherapy", av Georges, Sharom og Ling, Advances in Pharmacology, vol. 21, 185-220 (1990).

En form for multilegemiddelresistens (MDR) formidles av en membranbundet 170-180 kD stor energiavhengig utstrømningspumpe betegnet P-glykoprotein (P-gp). P-glykoprotein er blitt påvist å spille en hovedrolle i den intrinsiske og ervervede resistens til en rekke mennesketumorer mot hydrofobe naturproduktlegemidler. Legemidler som virker som substrater for, og følgelig detoksifiseres av, P-gp, omfatter vinkaalkaloidene (vinkristin og vinblastin), antrasyklinene (adriamycin) og epipodofyllotoksinene (etoposid). Mens P-gp-forbundet MDR er en hoveddeterminant i tumorcelleresistens overfor kjemoterapeutiske midler, er det klart at fenomenet MDR er flerfaktorielt og involverer en rekke forskjellige mekanismer.

En hovedkomplikasjon ved kreftkjemoterapi og ved antiviruskjemoterapi er skade på benmargsceller eller undertrykkelse av deres funksjon. Nærmere bestemt skader eller ødelegger kjemoterapi hematopoeseforløperceller, som hovedsakelig finnes i benmargen og milten, noe som forstyrrer produksjonen av nye blodceller (granulocytter, lymfocytter, erytrocytter, monocytter, blodplater etc.). Behandling av kreftindivider med f.eks. 5-fluoruracil reduserer antallet leukocytter (lymfocytter og/eller granulocytter), og kan resultere i forøkt mottakelighet for infeksjon hos individene. Mange kreftindivider dør av infeksjon eller andre følger av hematopoesesvikt etter kjemoterapi. Kjemoterapeutiske midler kan også resultere i subnormal dannelse av blodplater, noe som gir en tilbøyelighet til blødning. Inhibering av erytrocyttproduksjon kan resultere i anemi. For noen kreftindivider begrenser risikoen for skade på hematopoesesystemet eller andre viktige vev ofte muligheten for kjemoterapidoseeskalering av kjemoterapimidler som er tilstrekkelig høy til å gi god antitumor- eller antivirussvirkning. Gjentatte sykluser eller høydosesykluser med kjemoterapi kan være ansvarlig for alvorlig stamcelleutarming, noe som fører til alvorlig langvarig hematopoesefølgesykdom og benmargsforkbruk.

Forebyggelse av eller beskyttelse mot bivirkningene av kjemoterapi ville være en stor fordel for kreftindivider. For livstruende bivirkninger har anstrengelser konsentrert seg om å endre dosen av og tidsplanene for det kjemoterapeutiske midlet for å redusere bivirkningene. Andre alternativer begynner å bli tilgjengelige, slik som bruken av granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF), granulocytt-makrofag-CSF (GM-CSF), epidermal vekstfaktor (EGF), interleukin 11, erytropoietin, trombopoietin,

megakaryocyttutviklingsfaktor og megakaryocyttevekstfaktor, pixykiner, stamcellefaktor, FLT-ligand samt interleukinene 1, 3, 6 og 7, for å øke antallet normale celler i forskjellige vev før starten på kjemoterapi (se Jimenez og Yunis, *Cancer Research*, 52:413-415, 1992). Mekanismene for beskyttelse ved hjelp av disse faktorene er mest sannsynlig, selv om dette ikke er fullstendig forstått, forbundet med en økning i antallet normale kritiske målceller før behandling med cytotoksiske midler, og ikke med forøkt overlevelse av celler etter kjemoterapi.

Kjemoterapeutisk målretting for tumorbehandling

Både veksten og metastasene av faste tumorer er angiogeneseavhengig (Folkman, *J. Cancer Res.*, 46, 467-73 (1986); Folkman, *J. Nat. Cancer Inst.*, 82, 4-6 (1989); Folkman et al., "Tumor Angiogenesis", kapittel 10, s. 206-32, i *The Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., red. (W.B. Saunders, 1995)). Det er f.eks. blitt vist at tumorer som forstørres med mer enn 2 mm i diameter, må oppnå sin egen blodtilførsel og gjør dette ved å indusere veksten av nye kapillærblodkar. Etter at disse nye blodkarene er blitt innkapslet i tumoren, tilveiebringer de næringsstoffer og vekstfaktorer hovedsakelig for tumorvekst, samt et middel for tumorceller til å komme inn i blodomløpet og metastasere til fjerntliggende steder, slik som lever, lunger eller ben (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324(1), 1-8 (1991)). Når de anvendes som legemidler i tumorbærende dyr, kan naturlige inhibitorer av angiogenese forebygge veksten av små tumorer (O'Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994)). Ved noen fremgangsmåter fører faktisk anvendelsen av slike inhibitorer til tumorregresjon og hviletilstand selv etter behandlingsslutt (O'Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Dessuten kan tilførsel av inhibitorer av angiogenese til visse tumorer forsterke deres respons på andre terapeutiske regimer (f.eks. kjemoterapi) (se f.eks. Teischer et al., *Int. J. Cancer*, 57, 920-25 (1994)).

Proteintyrosinkinaser katalyserer fosforyleringen av bestemte tyrosylrester i forskjellige proteiner som er involvert i reguleringen av cellevekst og -differensiering (A.F. Wilks, *Progress in Growth Factor Research*, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, *Dev. Suppl.*, 1993, 57-64; J.A. Cooper, *Semin. Cell Biol.*, 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, *Semin. Immunol.*, 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, *Curr. Opin. Immunol.*, 1996, 8(3), 394-401).

Proteintyrosinkinaser kan grovt sett klassifiseres som reseptorkinaser (f.eks. EGFr, c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr) eller ikke-reseptorkinaser (f.eks. c-src, Ick, Zap70). Upassende eller ukontrollert aktivering av mange av disse kinasene, det vil si avvikende proteintyrosinkinaseaktivitet, f.eks. ved overekspresjon eller modning, er blitt påvist å resultere i ukontrollert cellevekst. Forhøyet aktivitet av epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) har f.eks. vært implisert i ikke-småcellelunge-, urinblære- og hode- og halskreft, og forøkt c-erbB-2-aktivitet ved bryst-, eggstokk-, mage- og bukspyttkjertelkreft. Inhibering av

proteintyrosinkinaser burde således være anvendelig som en behandling for slike tumorer som dem oppsummert ovenfor.

Vekstfaktorer er stoffer som induserer celleproliferasjon, vanligvis ved å binde seg til spesifikke reseptorer på celleoverflater. Epidermal vekstfaktor (EGF) induserer
5 proliferasjon av mange forskjellige celler *in vivo* og er nødvendig for veksten av de fleste dyrkede celler. EGF-reseptoren er et 170-180 kD stort membranomspennende glykoprotein som er påvisbart hos et bredt spekter av celletyper. Det ekstracellulære, N-terminale domenet i reseptoren er svært glykosylert og binder EGF-antistoffer som selektivt binder seg til EGFR. Midler som kompetitivt binder seg til EGFR, er blitt brukt for å behandle visse typer
10 kreft, ettersom mange tumorer av mesodermal og ektodermal opprinnelse overuttrykker EGF-reseptoren. EGF-reseptoren er f.eks. blitt påvist å overuttrykkes i mange gliomer, skjellcellekarsinomer, brystkarsinomer, melanomer, invaderende urinblærekarsinomer og kreftformer i spiserøret. Forsøk på å utnytte EGFR-systemet til antitumorterapi har generelt involvert bruken av monoklonale antistoffer mot EGFR. I tillegg har studier med primære
15 humanbrysttumorer vist en korrelasjon mellom EGFR-ekspresjon og tilstedeværelsen av metastaser, høyere proliferasjonshastigheter og mer kortvarig individuell overlevelse.

Herlyn et al. beskriver i US patentskrift nr. 5 470 571 bruken av radioaktivt merket Mab-425 til behandling av gliomer som uttrykker EGFR. Herlyn et al. rapporterer at anti-EGFR-antistoffer enten kan stimulere eller inhibere kreftcellevekst og -proliferasjon.
20 Andre monoklonale antistoffer med spesifisitet for EGFR, enten alene eller konjugert til en cytotoxisk forbindelse, er blitt rapportert å være effektive til behandling av visse typer kreft. Bendig et al. beskriver i US patentskrift nr. 5 558 864 terapeutiske anti-EGFR-Mab-er for kompetitiv binding til EGFR. Heimbrook et al. beskriver i US patentskrift nr. 5 690 928 bruken av EGF fusjonert med et pseudomonasartsavledet endotoksin til behandling av
25 urinblærekreft. Brown et al. beskriver i US patentskrift nr. 5 859 018 en fremgangsmåte for behandling av sykdommer som er kjennetegnet ved cellulær hyperproliferasjon mediert av blant annet EGF.

Kjemoterapeutiske administreringsmåter

30 Folk som er diagnostisert til å ha kreft, behandles ofte med ett eller flere kjemoterapeutiske midler for å drepe kreftceller på det primære tumorstedet eller på fjerntliggende steder hvor kreft har metastasert. Kjemoterapibehandling gis vanligvis enten i en enkeltdose eller i flere store doser, eller over varierende tidspunkter på uker til måneder. Gjentatte sykluser eller høydosesykluser med kjemoterapi vil imidlertid kunne være årsak til
35 forøkte toksisiteter og alvorlige bivirkninger.

Nye studier tyder på at metronomisk kjemoterapi, den lavdose- og hyppige administrering av cytotoxiske midler uten langvarige legemiddelfrie avbrudd, sikter seg inn mot aktiverte endotelceller i tumorvaskulaturen. Flere prekliniske studier har vist utmerket

antitumoreffekt, sterke antiangiogene effekter og redusert toksisitet og reduserte bivirkninger (f.eks. myelosuppresjon) for metronomiske regimer sammenlignet med motparter med maksimalt tolerert dose (MTD) (Bocci et al., Cancer Res., 62:6938-6943 (2002); Bocci et al., PNAS, vol. 100(22):12917-12922 (2003); og Bertolini et al., Cancer Res., 63(15):4342-4346 (2003)). Det er stadig uklart hvorvidt alle kjemoterapeutiske legemidler utøver lignende effekter, eller hvorvidt noen er bedre egnet for slike regimer enn andre. Uansett synes metronomisk kjemoterapi å være effektiv for å overvinne noen av de største manglene forbundet med kjemoterapi.

Kjemoterapeutiske midler

Paklitaxel er blitt påvist å ha betydelige antineoplastiske effekter og antikrefteffekter ved legemiddelmotstandsdyktig eggstokkreft, og har oppvist utmerket antitumoraktivitet i et bredt spekter av tumormodeller, og inhiberer også angiogenese når det anvendes ved svært lave doser (Grant et al., Int. J. Cancer, 2003). Den dårlige vannoppløseligheten av paklitaxel utgjør imidlertid et problem for administrering til mennesker. Avleveringen av legemidler som er iboende uoppløselige eller dårlig oppløselige i vandig medium, kan faktisk forstyrres alvorlig dersom oral avlevering ikke er effektiv. Følgelig krever de for tiden brukte paklitaxelformuleringer (f.eks. Taxol) en Cremophor for å oppløseliggjøre legemidlet. Tilstedeværelsen av Cremophor i denne formuleringen er blitt knyttet til alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner hos dyr (Lorenz et al., Agents Actions, 7:63-67 (1987)) og mennesker (Weiss et al., J. Clin. Oncol., 8:1263-68 (1990)), og krever følgelig førmedisinering av individer med kortikosteroider (deksametason) og antihistaminer. Det ble også rapportert at klinisk relevante konsentrasjoner av formuleringsvehiklet Cremophor EL i Taxol opphever den antiangiogene aktiviteten av paklitaxel, noe som tyder på at dette midlet eller andre antikreftlegemidler formulert i Cremophor EL vil kunne være nødvendig å bruke ved mye høyere doser enn forventet for å oppnå effektiv metronomisk kjemoterapi (Ng et al., Cancer Res., 64:821-824 (2004)). Som sådan kan fordelene ved mangelen på uønskede bivirkninger forbundet med lavdosepaklitaxelregimer vs. vanlig MTD-kjemoterapi kunne bli kompromittert. Se også US patentpublikasjon nr. 2004/0143004 og WO 00/64437.

Abraxan er et Cremophor EL-fritt, nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel

Prekliniske modeller har vist betydelig forbedring i sikkerheten og effekten av Abraxan sammenlignet med Taxol (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004), og hos individer med metastatisk brystkreft (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract nr. 1122, desember 2003). Dette skyldes sannsynligvis fraværet av overflateaktive midler (f.eks. Cremophor eller Tween 80, brukt i henholdsvis Taxol og Taxotere) i Abraxan og/eller foretrukket benyttelse av en albuminbasert transportmekanisme som utnytter

gp60/caveolae på mikrovaskulære endotelceller (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004). I tillegg er både Cremophor og Tween 80 blitt påvist å inhibere bindingen av paklitaxel til albumin sterkt, noe som muligens påvirker albuminbasert transport (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

5 IDN5109 (Ortaxel) er et nytt taxan, for tiden i fase II, utvalgt på grunn av dets mangel på kryssresistens i tumorcellelinjer som uttrykker den multilegemiddelresistente fenotype (MDR/Pgp), og inhibering av P-glykoprotein (Pgp) (Minderman, Cancer Chemother. Pharmacol., 2004, 53:363-9). På grunn av hydrofobisiteten formuleres IDN5109 for tiden i det overflateaktive midlet Tween 80 (samme vehikkel som Taxotere). Fjerning av over-
10 flateaktive midler fra taxanformuleringer, f.eks. i tilfellet med nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel (Abraxan), oppviste forbedringer i sikkerhet og effekt i forhold til deres overflate-middelholdige motparter (O'Shaughnessy et al., San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstract nr. 1122, desember 2003). Tween 80 inhiberte også sterkt bindingen av taxanet, paklitaxel, til albumin, og kompromitterte muligens albuminbasert legemiddeltransport via
15 gp60-reseptoren på mikrokarendotelceller (Desai et al., EORTC-NCI-AACR, 2004).

Antitumoraktiviteten av kolchicin, som er det viktigste alkaloidet i høstkrokusen, *Colchicum autumnale*, og den afrikanske klatreliljen, *Gloriosa superba*, ble først rapportert ved begynnelsen av det 20. århundret. Belysningen av dets struktur ble endelig fullført ved røntgenstudier og flere totalsynteser (se Shiau et al., J. Pharm. Sci.,
20 1978, 67(3) 394-397). Kolchicin menes å være en mitotisk gift, særlig i thymus-, tarm- og hematopoeseceller, som virker som en spindelgift og blokkerer kinesen. Dets effekt på den mitotiske spindel menes å utgjøre et spesielt tilfelle av effekter på forskjellige organiserte labile, fibrillære systemer vedrørende struktur og bevegelse.

Tiokolchicindimer IDN5404 ble valgt på grunn av dens aktivitet i
25 humanovarieunderlinje, som er resistent overfor cisplatin og topotekan A2780-CIS og A2780-TOP. Denne effekten var relatert til doble virkningsmekanismer, det vil si mikrorøraktivitet som ved vinkaalkaloider, og en topoiserase I-inhibitoreffekt som er forskjellig fra kamptotecin (Raspaglio, Biochemical Pharmacology, 69:113-121 (2005)).

Det er blitt funnet at nanopartikkelpreparater av et taxan (slik som
30 albuminbundet paklitaxel (Abraxan)) har betydelig lavere toksisiteter enn andre taxaner som Taxol og Taxotere, med betydelig forbedrede resultater både med hensyn til sikkerhet og effekt.

Kombinasjonskjemoterapi hvor f.eks. ett eller flere kjemoterapeutiske midler eller andre behandlingsmåter kombineres, f.eks. ved å kombinere kjemoterapi med stråling,
35 eller kirurgi og kjemoterapi, er blitt funnet å være mer vellykket enn henholdsvis enkeltmiddelkjemoterapeutika eller individuelle behandlingsmåter.

Andre litteraturhenvisninger omfatter US patentpublikasjon nr. 2006/0013819, US patentpublikasjon nr. 2006/0003931, WO 05/117986, WO 05/117978 og WO 05/000900.

Mer effektive behandlinger for proliferative sykdommer, spesielt kreft, er det behov for.

Kort oppsummering av oppfinnelsen

- 5 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer i kombinasjon: a) en effektiv mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein, og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF antistoff, for bruk for å behandle en kreft hos et individ eller for å inhibere tumormetastase hos et individ, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 45 mg / m² til ca. 350 mg / m² og den
- 10 effektive mengden anti-VEGF antistoff er større enn 1 mg / kg til ca. 10 mg / kg, hvor kreften er melanom. I noen utførelsesformer den effektive mengden av anti-VEGF-antistoffet er ca. 6 mg / kg, ca. 8 mg / kg eller ca. 10 mg / kg.
- I noen utførelsesformer den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 80 mg / m² til ca. 150 mg / m² av taxan i nanopartikkelsammensetningen, eller
- 15 hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 200 mg / m² til ca. 350 mg / m² av taxan i nanopartikkelsammensetningen.
- I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres sekvensielt til individet.
- I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen administreres i minst én syklus før
- 20 administreringen av anti-VEGF-antistoffet.
- I noen utførelsesformer administreringen av nanopartikkelsammensetningen blir fulgt av administreringen av et anti-VEGF antistoff i minst ca. 3 uker.
- I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres samtidig.
- 25 I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF antistoffet administreres på samme tid.
- I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres i samme sammensetningen.
- I noen utførelsesformer anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab.
- 30 I noen utførelsesformer taxan-en er paklitaxel.
- I noen utførelsesformer den gjennomsnittlige diameteren av nanopartiklene i sammensetningen ikke er større enn ca. 200 nm.
- I noen utførelsesformer bærerproteinet er albumin.
- I noen utførelsesformer bærerproteinet er humant albumin eller humant serumalbumin.
- 35 I noen utførelsesformer vektforholdet mellom albumin-et og taxan-et i nanopartikkelsammensetningen er mindre enn ca. 9: 1.
- I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen er fri for Cremophor.
- I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen omfatter taxan belagt med albumin.

I noen utførelsesformer individet er menneske.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en sammensetning omfattende nanopartikler som omfatter en effektiv mengde taxan og et bærerprotein, for bruk for å behandle kreft hos et individ, hvor nevnte nanopartikkelsammensetning anvendes i kombinasjon med en effektiv mengde av et anti-VEGF antistoff, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 45 mg / m² og ca. 350 mg / m², og hvor den effektive mengden anti-VEGF antistoff er mellom ca. 1 mg / kg og ca. 10 mg / kg, hvor kreften er brystkreft eller eggstokkreft.

I en utførelsesform sammensetningen omfatter nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein administreres ukentlig.

I noen utførelsesformer kreften er metastatisk brystkreft eller metastatisk eggstokkreft.

I noen utførelsesformer metastatisk brystkreften er taxan-refraktær eller sterkt forbehandlet med taxan og / eller antracyclin.

I noen utførelsesformer den effektive mengden av anti-VEGF antistoffet er en mengde som er effektiv til å undertrykke taxan-mediert induksjon av VEGF *in vivo*.

I noen utførelsesformer den effektive mengden av anti-VEGF antistoffet er ca. 6 mg / kg, eller er ca. 8 mg / kg, eller er ca. 10 mg / kg.

I noen utførelsesformer den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 80 mg / m² til ca. 150 mg / m², eller mellom ca. 200 mg / m² til ca. 350 mg / m² av taxan i nanopartikkelsammensetningen.

I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres samtidig til individet.

I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres sekvensielt til individet.

I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen administreres til individet i minst én syklus før administreringen av anti-VEGF antistoffet.

I noen utførelsesformer administreringen av nanopartikkelsammensetningen til individet følges av administreringen av anti-VEGF-antistoffet i minst ca. 3 uker.

I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF antistoffet er i samme sammensetning.

I noen utførelsesformer den gjennomsnittlige diameteren av nanopartiklene i sammensetningen ikke er større enn ca. 200 nm.

I noen utførelsesformer bærerproteinet er albumin.

I noen utførelsesformer vektforholdet mellom albumin-et og taxan-et i nanopartikkelsammensetningen er mindre enn ca. 9: 1.

I noen utførelsesformer nanopartikkelsammensetningen omfatter taxan belagt med albumin-et.

I noen utførelsesformer albumin-et er humant albumin eller humant serumalbumin.

I noen utførelsesformer taxan-et er paklitaxel.

I noen utførelsesformer anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab.

I noen utførelsesformer behandlingen videre omfatter administrering av en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel.

5 I noen utførelsesformer hvor individet er menneske.

Oppfinnelsen tilveiebringer kombinasjonsbehandlingsfremgangsmåter for behandling av proliferative sykdommer (slik som kreft), som omfatter a) en første terapi som omfatter administrering til et individ av en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en
10 andre terapi, slik som kjemoterapi, strålebehandling, kirurgi eller kombinasjoner derav. Ved et annet aspekt er det tilveiebrakt fremgangsmåter for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein (slik som albumin) basert på et metronomisk doseringsregime til et individ.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å
15 behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som
20 omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet hvilket som helst av (og i noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) antimetabolitter (inkludert nukleosidanaloger), platinabaserte midler,
25 alkyleringsmidler, tyrosinkinaseinhibitorer, antrasyklinantibiotika, vinkaalkaloider, proteasominhibitorer, makrolider og topoisomeraseinhibitorer. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet et platinabasert middel, slik som karboplatin.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft, f.eks. brystkreft) hos et individ, som omfatter å
30 administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase (slik som brystkreftmetastase) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et
35 preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin). Ved noen variasjoner inhiberer de effektive mengdene av nanopartikkel-preparatet og anti-VEGF-antistoffet celleproliferasjon eller -metastase synergistisk.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan (f.eks. paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i nanopartikkelpreparatet ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet i nanopartikkelpreparatet annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan (f.eks. paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i nanopartikkelpreparatet hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg eller ca. 8 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av de ovenfor nevnte doseringer og/eller administreringer er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner av de ovenfor nevnte doseringer og/eller administreringer er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (Avastin). Ved noen variasjoner av de ovenfor nevnte doseringer og/eller administreringer er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (Avastin).

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft, f.eks. brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter taxan; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin), hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase (slik som brystkreftmetastase) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter taxan; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin), hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er den taxanmedierte induksjon av VEGF *in vivo* taxanmediert

induksjon av VEGF-A. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er preparatet som omfatter et taxan, et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan, nanopartikler omfattende paklitaxel. Ved noen

5 variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan, nanopartikler omfattende docetaxel.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av

10 anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan {f.eks. paklitaxel) i preparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den

15 effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan (f.eks. paklitaxel) i preparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av

20 fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mellom ca. 5 og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg, ca. 8

25 mg/kg, eller ca. 10 mg/kg, ca. 12 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av de ovenfor nevnte doseringer og/eller administreringer er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner av de ovenfor nevnte doseringer og/eller administreringer er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (Avastin). Ved noen variasjoner av de ovenfor nevnte doseringer og/eller administreringer er taxanet paklitaxel og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab

30 (Avastin).

Ved noen variasjoner administreres preparatet som omfatter nanopartikler (også henvist til som "nanopartikkelpreparat") og det kjemoterapeutiske midlet, samtidig, enten i samme preparat eller i separate preparater. Ved noen variasjoner administreres

35 nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet etter hverandre, det vil si nanopartikkelpreparatet administreres enten før eller etter administreringen av det kjemoterapeutiske midlet. Ved noen variasjoner er administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet sammenfallende, det vil si

administreringsperioden for nanopartikkelpreparatet og den for det kjemoterapeutiske midlet overlapper hverandre. Ved noen variasjoner er administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet ikke-sammenfallende. For eksempel avsluttes ved noen variasjoner administreringen av nanopartikkelpreparatet før det kjemoterapeutiske midlet administreres. Ved noen variasjoner avsluttes administreringen av det kjemoterapeutiske midlet før nanopartikkelpreparatet administreres.

Ved noen variasjoner er førsteterapitaxanet nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel, beskrevet f.eks. i US patentskrift nr. 6 566405, og kommersielt tilgjengelig under handelsnavnet Abraxan. I tillegg vurderes også førsteterapitaxanet også å være nanopartikkelalbuminbundet docetaxel, beskrevet f.eks. i US patentsøknad med publikasjonsnummer 2005/0004002A1. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin).

Ved et annet aspekt er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter a) en første terapi som omfatter å administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en andre terapi som omfatter strålebehandling, kirurgi eller kombinasjoner derav. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter a) en første terapi som omfatter å administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en andre terapi som omfatter strålebehandling, kirurgi eller kombinasjoner derav. Ved noen variasjoner er den andre terapien strålebehandling. Ved noen variasjoner er den andre terapien kirurgi. Ved noen variasjoner utføres den første terapien før den andre terapien. Ved noen variasjoner utføres den første terapien etter den andre terapien.

Ved et annet aspekt omfatter fremgangsmåten å administrere til et pattedyr som har en proliferativ sykdom (slik som kreft), en kombinasjonsbehandling som omfatter en første terapi som omfatter et taxan, og en andre terapi valgt fra gruppen bestående av et kjemoterapeutisk middel og stråling, eller kombinasjoner derav. Kombinasjonsbehandlingen kan administreres på hvilken som helst av mange forskjellige måter, slik som etter hverandre eller samtidig, og dersom de er etter hverandre, kan taxanet administreres før eller etter den andre terapien, selv om det er foretrukket at den første terapien som omfatter et taxan, administreres først. Det vil også forstås at den andre terapien kan inkludere mer enn ett kjemoterapeutisk middel.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også metronomiske terapiregimer. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxan ved hver

administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av den maksimalt tolererte dose ved å følge et tradisjonelt doseringsregime. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan), hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av paklitaxel ved hver administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av den maksimalt tolererte dose ved å følge et tradisjonelt doseringsregime. Ved noen variasjoner er dosen av taxanet (slik som paklitaxel, f.eks. Abraxan) pr. administrering mindre enn ca. hva som helst av 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 18 %, 20 %, 22 %, 24 % og 25 % av den maksimalt tolererte dose. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet med minst ca. hva som helst av 1 x, 2 x, 3 x, 4 x, 5 x, 6 x, 7 x (det vil si daglig) ukentlig. Ved noen variasjoner er intervallene mellom hver administrering mindre enn ca. hvilken som helst av 7 dager, 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager og 1 dag. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet over et tidsrom på minst ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 og 36 måneder.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor taxanet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m². Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin), hvor paklitaxel administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m². Ved noen variasjoner er dosen av taxanet (slik som paklitaxel, f.eks. Abraxan) pr. administrering mindre enn ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22 og 25 mg/m². Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet minst ca. hva som helst av 1 x, 2 x, 3 x, 4 x, 5 x, 6 x, 7 x (det vil si daglig) ukentlig. Ved noen variasjoner er intervallene mellom hver administrering mindre enn ca. hva som helst av 7 dager, 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager og 1 dag. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet over et tidsrom på minst ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 og 36 måneder.

Fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen omfatter generelt administrering av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein. Ved noen variasjoner omfatter nanopartikkelpreparatet nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er

nanopartikkelpreparatet av paklitaxel og albumin i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom albuminet og paklitaxel i preparatet ca. 18:1 eller lavere, slik som ca. 9:1 eller lavere. Ved noen variasjoner er paklitaxelet belagt med albumin. Ved noen variasjoner har

nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og preparatet av paklitaxel og albumin er i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og paklitaxelet er belagt med albumin. Andre kombinasjoner av de ovenfor nevnte kjennetegn er også omfattet.

Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet Abraxan.

Nanopartikkelpreparater som omfatter andre taxaner (slik som docetaxel og ortataxel), kan også omfatte ett eller flere av de ovenfor nevnte kjennetegn. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom hos et individ, som

omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet er mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom hos et individ, som omfatter å administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter et taxan; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er preparatet som omfatter taxanet, et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein.

Ved noen variasjoner er den proliferative sykdommen kreft. Ved noen variasjoner er kreften brystkreft. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 6 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 8 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m² taxan i nanopartikkelpreparatet. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m² taxan i nanopartikkelpreparatet. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet etter hverandre til individet. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet i minst én syklus før administreringen av anti-VEGF-antistoffet. Ved noen variasjoner etterfølges administreringen av nanopartikkelpreparatet av administreringen av et anti-VEGF-antistoff i minst ca. 3 uker.

Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten administrering av taxan i et nanopartikkelpreparat sammenfallende med administrering av anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige diameter i nanopartiklene i preparatet ikke mer enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom albuminet og taxanet i nanopartikkelpreparatet mindre enn ca. 9:1. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet fritt for Cremophor. Ved noen variasjoner er individet menneske.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet er mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase hos et individ, som omfatter å administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter et taxan; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er preparatet som omfatter taxanet, et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein.

Ved noen variasjoner er tumormetastasen metastase til lymfeknute. Ved noen variasjoner er tumormetastasen metastase til lunge. Ved noen variasjoner er tumormetastase metastase av brystkreft. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 6 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 8 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m² taxan i nanopartikkelpreparatet. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m² taxan i nanopartikkelpreparatet. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet etter hverandre til individet. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet i minst én syklus før administreringen av anti-VEGF-antistoffet. Ved noen variasjoner etterfølges administreringen av nanopartikkelpreparatet av administreringen av et anti-VEGF-antistoff i minst ca. 3 uker. Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten administrering av taxan i et nanopartikkelpreparat sammenfallende med administrering av anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige diameter i nanopartiklene i preparatet ikke mer enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom albuminet og taxanet

i nanopartikkelpreparatet mindre enn ca. 9:1. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet fritt for Cremophor. Ved noen variasjoner er individet menneske. Ved noen variasjoner inhiberes minst ca. 40 % av metastase. Ved noen variasjoner inhiberes minst ca. 80 % av metastase.

Disse og andre aspekter og fordeler ved den foreliggende oppfinnelse vil bli åpenbare ut fra den etterfølgende nærmere beskrivelse og de ledsagende krav. Det skal forstås at én av, noen av eller alle egenskapene til de forskjellige variasjonene som er beskrevet her, kan kombineres for å danne andre variasjoner av den foreliggende oppfinnelse.

Kort beskrivelse av figurer

Figur 1A viser effekten av ABI-007 på aortaringangiogenese hos rotte. Figur 1B viser effekten av ABI-007 endotelcelleproliferasjon hos menneske. Figur 1C viser effekten av ABI-007 på endotelcellerørdannelse.

Figur 2 viser bestemmelsen av en optimal biologisk dose av ABI-007 for metronomisk dosering. Vist er nivåene til levedyktige endotelforløpere i blodomløp (CEP-er) i perifert blod fra Balb/cJ-mus som respons på eskalerende doser av ABI-007. Ubeh., ubehandlet kontroll; S/A, salt-/albuminvehikkelkontroll. Søyler, gjennomsnitt $\pm$ SE. * signifikant ($p < 0,05$) forskjell fra den ubehandlede kontroll.

Figurene 3A og 3B viser effektene av ABI-007 og Taxol brukt i metronomiske regimer eller MTD-regimer på MDA-MB-231-tumorvekst (A) og PC3-tumorvekst (B) hos tumorbærende SCID-mus. Figurene 3C og 3D viser effektene av ABI-007 og Taxol brukt i metronomiske regimer eller MTD-regimer på kroppsvekten til MDA-MB-231-tumorbærende SCID-mus (C) og PC3-tumorbærende SCID-mus (D).

Figurene 4A og 4B viser endringer i nivåene til levedyktige endotelforløpere i blodomløp (CEP-er) i perifert blod fra MDA-MB-231-tumorbærende SCID-mus (fig. 4A) og PC3-tumorbærende SCID-mus (fig. 4B) etter behandling med A, salt/albumin; B, Cremophor EL-kontroll; C, metronomisk Taxol, 1,3 mg/kg; D, E og F, metronomisk ABI-007, henholdsvis 3, 6 og 10 mg/kg; G, MTD- Taxol; H, MTD-ABI-007. Søyler, gjennomsnitt $\pm$ SE. ^asignifikant ($p < 0,05$) forskjell fra salt-/albuminvehikkelkontroll. ^bsignifikant ($p < 0,05$) forskjell fra Cremophor EL-vehikkelkontroll.

Figur 5A viser intratumoral mikrokartetthet av MDA-MB-231-xenotransplantater (■) og PC3-xenotransplantater (□) behandlet med A, salt/albumin; B, Cremophor EL-kontroll; C, metronomisk Taxol, 1,3 mg/kg; D, E og F, metronomisk ABI-007, henholdsvis 3, 6 og 10 mg/kg; G, MTD-Taxol; H, MTD-ABI-007. Søyler, gjennomsnitt $\pm$ SE. Figurene 5B og 5C viser korrelasjonen mellom intratumoral mikrokartetthet og antallet levedyktige CEP-er i perifert blod hos MDA-MB-231 (fig. 5B) og PC3 (fig. 5C) tumorbærende SCID-mus.

Figur 6 viser effektene av ABI-007 eller Taxol brukt i metronomiske regimer eller MTD-regimer på grunnangiogenesen induisert med fibroblastvekstfaktor (bFGF) i matrigelplugger injisert subkutant i flankene til Balb/cJ-mus. Behandlinger-A, salt/albumin; B, Cremophor EL-kontroll; C, metronomisk Taxol, 1,3 mg/kg; D, E og F, metronomisk ABI-007, henholdsvis 3, 6 og 10 mg/kg; G, MTD-Taxol; H, MTD-ABI-007. Matrigel implantert uten bFGF (-bFGF) tjente som negativ kontroll. Søyler, gjennomsnitt $\pm$ SE.

Figur 7A og Figur 7B viser den cytotoksiske aktiviteten av nab-rapamycin i kombinasjon med Abraxan på vaskulære glattmuskelceller. Cytotoksisitet ble evaluert ved farging med etidiumhomodimer-1 (fig. 7A) eller ved farging med kalsein (fig. 7B).

Figur 8 viser den cytotoksiske aktiviteten av nab-rapamycin i kombinasjon med Abraxan i en HT29-humant tykktarmskarsinom xenotransplantatmodell.

Figur 9 viser den cytotoksiske aktiviteten av nab-17-AAG i kombinasjon med Abraxan i en H358-human lungekarsinom xenotransplantatmodell.

Figurene 10A og 10B viser nekrose i MDA-MB-231-tumorceller etter behandling med saltoppløsningskontroll eller Abraxan. Figurene 10C og 10D viser hypoksi i MDA-MB-231-celler etter behandling med saltoppløsningskontroll eller Abraxan. Piler angir nekrostedet (10A og 10B) eller steder med hypoksi (10C og 10D).

Figurene 11A og 11B viser effekten av VEGF-A og Avastin på Abraxan-behandlede celler i cytotoksisitets- og klonogenanalyser. I fig. 11A er resultater vist som levedyktige celler som en prosentandel av ubehandlede celler. Igjenfylte ringer angir celler behandlet med Abraxan alene; åpne ringer angir celler behandlet med Abraxan og VEGF-A; mørke trekanter angir celler behandlet med Abraxan og Avastin. I fig. 11B er resultater vist som det gjennomsnittlige antall cellekolonier pr. plate.

Figur 12 viser effekten av Abraxan- og Avastin-behandling på veksten av MDA-MB-231-brysttumorksenotransplantater. Gjenfylte kvadrater angir gjennomsnittlig tumorvolum hos saltoppløsningsbehandlede mus; gjenfylte ringer angir gjennomsnittlig tumorvolum hos Abraxan-behandlede mus; gjenfylte romber angir gjennomsnittlig tumorvolum hos Avastin-behandlede mus; åpne romber angir gjennomsnittlig tumorvolum hos mus behandlet med Abraxan + Avastin (2 mg/kg); åpne ringer angir gjennomsnittlig tumorvolum hos mus behandlet med Abraxan + Avastin (4 mg/kg); trekanter angir gjennomsnittlig tumorvolum hos mus behandlet med Abraxan + Avastin (8 mg/kg). To søyler merket ABX angir de to Abraxan-behandlingssyklusene.

Figurene 13A og 13B viser effekten av Abraxan- og Avastin-behandling på metastase av luciferaseuttrykkende MDA-MB-231-tumorceller på lymfeknutene og lungene hos tumorbærende mus. Resultater er vist som nivåer av luciferaseaktivitet i lymfeknute- eller lungecelleekstrakter.

Figur 14 viser effekten av oppløsningsmiddelbaserte (det vil si Taxol) og oppløsningsmiddelfrie (det vil si nab-paklitaxel, Abraxan) formuleringer av paklitaxel på

tumorvolum (fig. 14A) og reaksjonær angiogenese (fig. 14B) i paklitaxelsensitive (MX-I og MES-SA) og paklitaxelresistente (MES-SA/Dx5) xenotransplantater.

Figur 15 viser at administrering av Avastin i kombinasjon med Abraxan til mus som bærer MDA-MS-231-humanbrystkreftxenotransplantater, signifikant forbedrer

5 tumorundertrykkelse induisert av Abraxan alene.

Figur 16 viser at kombinasjonsbehandling med Abraxan og Avastin, men ikke Abraxan eller Avastin alene, resulterte i holdbare tumorregresjoner hos alle behandlede mus i minst 95 dager etter tumorimplantasjon.

Figur 17 viser at kombinasjonsbehandling med Abraxan og Avastin, men ikke
10 Abraxan eller Avastin alene, resulterte i inhibering av lymfatisk (fig. 17A) og pulmonal (fig. 17B) metastase.

Nærmere beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fremgangsmåter for
15 kombinasjonsbehandling som omfatter en første behandling, som omfatter administrering av nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin) sammen med en andre behandling, slik som stråling og kirurgi, administrering av minst ett annet kjemoterapeutisk middel, eller kombinasjoner derav. Oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for metronomisk behandling.

20 Den foreliggende oppfinnelse involverer den oppdagelse at Abraxan på grunn av sin utmerkede antitumoraktivitet og redusert toksisitet og reduserte bivirkninger kan administreres i kombinasjon med andre terapeutiske legemidler og/eller behandlingsmåter, og kan også brukes i metronomisk kjemoterapi. På grunn av betydelig forbedrede sikkerhetsprofiler med preparater som omfatter nanopartikler av legemiddel/bærerprotein
25 (slik som Abraxan) mener vi at kombinasjonskjemoterapi med slike nanopartikkelpreparater (slik som Abraxan) er mer effektiv enn kombinasjonskjemoterapi med andre legemidler. I tillegg menes også bruken av nanopartikkelpreparat (slik som Abraxan) i kombinasjon med stråling å være mer effektiv enn kombinasjon av andre legemidler med stråling. Nanopartikkelpreparatene (spesielt et nanopartikkelpreparat av paklitaxel/albumin, slik som
30 Abraxan) burde således, når de brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler eller når de kombineres med andre behandlingsmåter, være svært effektive og overvinne manglene ved kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi ved behandlingen av proliferativ sykdom (slik som kreft).

Den foreliggende oppfinnelse er i én av sine variasjoner bruken av en første
35 behandling som omfatter et taxan, slik som Abraxan, i kombinasjon med en andre behandling, slik som et andre kjemoterapeutisk middel eller andre kjemoterapeutiske midler, stråling eller lignende for behandling av slike proliferative sykdommer som kreft. Den første behandlingen omfattende et taxan og den andre behandlingen kan administreres etter

hverandre til et pattedyr som har den proliferative sykdommen, eller de kan sam-administreres og til og med administreres samtidig i det samme farmasøytiske preparatet.

Videre er et metronomisk doseringsregime under anvendelse av Abraxan blitt funnet å være mer effektivt enn den tradisjonelle MTD-doseringsplanen for det samme legemiddelpreparatet. Et slikt metronomisk doseringsregime av Abraxan er også blitt funnet å være mer effektivt enn metronomisk dosering av Taxol.

Fremgangsmåtene som er beskrevet her, er generelt anvendbare for behandling av sykdommer, særlig proliferative sykdommer. Som anvendt her, er "behandling" en fremgangsmåte for å oppnå gunstige eller ønskede kliniske resultater. For denne oppfinnelses formål omfatter gunstige eller ønskede kliniske resultater, uten å være begrenset til, hvilken eller hvilke som helst av: lindring av ett eller flere symptomer, reduksjon av sykdomsomsfang, stabilisert (det vil si ikke forverret) sykdomstilstand, forebyggelse eller forsinkelse av spredning (f.eks. metastase) av sykdom, forebyggelse eller forsinkelse av forekomst eller tilbakekomst av sykdom, forsinkelse eller nedsettelse av sykdomsprogresjon, forbedring av sykdomstilstanden og remisjon (enten delvis eller total). Også omfattet av "behandling" er en reduksjon av patologisk konsekvens av proliferativ sykdom. Fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen omfatter hvilket eller hvilke som helst disse behandlingsaspektene.

Som anvendt her, er en "proliferativ sykdom" definert som tumorsykdom (inkludert godartet eller cancerøs) og/eller eventuelle metastaser, uansett hvor tumoren eller metastasen er lokalisert, mer spesielt en tumor valgt fra gruppen som omfatter én eller flere av (og ved noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) brystkreft, kreft i kjønns- og urinveiene, lungekreft, mage- og tarmkanalkreft, epidermoidkreft, melanom, eggstokkreft, bukspyttkjertelkreft, neuroblastom, kolorektalkreft, hode- og halskreft. I en bredere betydning av oppfinnelsen kan en proliferativ sykdom dessuten være valgt blant hyperproliferative tilstander, slik som hyperplasier, fibrose (spesielt pulmonal, men også andre fibrosetyper, slik som nyrefibrose), angiogenese, psoriasis, aterosklerose og glattmuskelproliferasjon i blodkarene, slik som stenose eller restenose etter angioplastikk. Ved noen variasjoner er den proliferative sykdommen kreft. Ved noen variasjoner er den proliferative sykdommen en ikke-cancerøs sykdom. Ved noen variasjoner er den proliferative sykdommen en godartet eller ondartet tumor. Der hvor det ovenfor og senere er nevnt en tumor, en tumorsykdom, et karsinom eller en kreftsykdom, er også metastase i det opprinnelige organet eller vevet og/eller i ethvert annet sted omfattet alternativt eller i tillegg, uansett hvor stedet for tumoren og/eller metastasen er.

Uttrykket "effektiv mengde" som er brukt her, henviser til en mengde av en forbindelse eller et preparat som er tilstrekkelig til å behandle en spesifisert forstyrrelse, tilstand eller sykdom, slik som lindre, forbedre, minske og/eller forsinke ett eller flere av dens symptomer. Ved henvisning til kreftsykdommer eller annen uønsket celleproliferasjon

omfatter en effektiv mengde en mengde som er tilstrekkelig til å få en tumor til å krympe og/eller redusere veksthastigheten til tumoren (slik som å undertrykke tumorvekst), eller å forebygge eller forsinke annen uønsket celleproliferasjon. Ved noen variasjoner er en effektiv mengde en mengde som er tilstrekkelig til å forsinke utvikling. Ved noen variasjoner er en effektiv mengde en mengde som er tilstrekkelig til å forebygge eller forsinke tilkomst og/eller tilbakekomst. En effektiv mengde kan administreres i én eller flere administreringer. I tilfellet med kreft kan den effektive mengden av legemidlet eller preparatet: (i) redusere antallet kreftceller; (ii) redusere tumorstørrelse; (iii) inhibere, retardere, nedsette i et visst omfang og fortrinnsvis stanse kreftcelleinfiltrasjon i perifere organer; (iv) inhibere (det vil si nedsette i et visst omfang og fortrinnsvis stanse) tumormetastaser; (v) inhibere tumorvekst; (vi) forebygge eller forsinke tilkomst og/eller tilbakekomst av tumor; og/eller (vii) minske i en viss utstrekning ett eller flere av symptomene forbundet med kreften.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en primærtumor. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle metastatisk kreft (det vil si kreft som har metastasert fra primærtumoren). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle kreft i fremskredet stadium eller fremskredne stadier. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle brystkreft (som kan være HER2-positiv eller HER2-negativ), inkludert f.eks. fremskredet brystkreft, brystkreft i stadium IV, lokalt fremskredet brystkreft og metastatisk brystkreft. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle lungekreft, inkludert f.eks. ikke-småcellet lungekreft (NSCLC, slik som fremskredet NSCLC), småcellet lungekreft (SCLC, slik som fremskredet SCLC), og fremskredet fast ondartet tumor i lunge. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle hvilket eller hvilken som helst av eggstokkreft, hode- og halskreft, ondartet magekreft, melanom (inkludert metastatisk melanom), kolorektalkreft, bukspyttkjertelkreft og faste tumorer (slik som fremskredne faste tumorer). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å redusere celleproliferasjon og/eller cellemigrering. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle hvilken som helst av de følgende sykdommer: restenose, stenose, fibrose, angiogenese, psoriasis, aterosklerose og proliferasjon av glattmuskelceller. Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også fremgangsmåter for å forsinke utvikling av hvilken som helst av de proliferative sykdommene beskrevet her.

Uttrykket "individ" er et pattedyr, inkludert et menneske. Et individ omfatter, men er ikke begrenset til, menneske, storfe, hest, katt, hund, gnager eller primat. Ved noen variasjoner er individet menneske. Individet (slik som et menneske) kan ha fremskredet sykdom eller mindre omfang av sykdom, slik som lav tumorbyrde. Ved noen variasjoner er individet i et tidlig stadium av en proliferativ sykdom (slik som kreft). Ved noen variasjoner er individet i et fremskredet stadium av en proliferativ sykdom (slik som en fremskredet

kreft). Ved noen variasjoner er individet HER2-positivt. Ved noen variasjoner er individet HER2-negativt.

Fremgangsmåtene kan praktiseres i en adjuvanssetting. "Adjuvanssetting" henviser til en klinisk setting hvor et individ har hatt en forhistorie med en proliferativ sykdom, særlig kreft, og generelt (men ikke nødvendigvis) vært responsiv for terapi, som inkluderer, men ikke er begrenset til, kirurgi (slik som kirurgisk reseksjon), strålebehandling og kjemoterapi. På grunn av deres forhistorie med den proliferative sykdommen (slik som kreft) anses imidlertid disse individene å ha risiko for utvikling av sykdommen. Behandling eller administrering i "adjuvanssettingen" henviser til en påfølgende behandlingsmåte. Risikograden (det vil si når et individ i adjuvanssettingen anses som "høyrisikoindivid" eller "lavrisikoindivid") avhenger av flere faktorer, mest vanlig omfanget av sykdom når den først behandles. Fremgangsmåtene som er tilveiebrakt her, kan også praktiseres i en neoadjuvanssetting, det vil si fremgangsmåten kan utføres før den primære/definitive behandling. Ved noen variasjoner er individet tidligere blitt behandlet. Ved noen variasjoner er individet ikke tidligere blitt behandlet. Ved noen variasjoner er behandlingen en førstelinjeterapi.

Det skal forstås at aspekter og variasjoner av oppfinnelsen som er beskrevet her, omfatter "bestående av" og/eller "bestående hovedsakelig av" aspekter og variasjoner.

Som det vil forstås av en person med fagkunnskaper på området, omfatter henvisning til "ca." en verdi eller parameter her (og beskriver) utførelsesformer som er rettet mot verdien eller parameteren *per se*. For eksempel omfatter beskrivelse som henviser til "ca. X" beskrivelse av "X".

Kombinasjonsbehandling med kjemoterapeutisk middel

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer fremgangsmåter for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Ved noen variasjoner er taxanet hvilket som helst av (og ved noen variasjoner bestående hovedsakelig av) paklitaxel, docetaxel og ortataxel. Ved noen variasjoner omfatter nanopartikkelpreparatet Abraxan. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet hvilket som helst av (og ved noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) antimetabolittmidler (inkludert nukleosidanaloger), platinabaserte midler, alkyleringsmidler, tyrosinkinaseinhibitorer, antrasyklinantibiotika, vinkaalkaloider, proteasominhibitorer, makrolider og topoisomeraseinhibitorer.

Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Ved noen

variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet av paklitaxel og albumin i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom albuminet og paklitaxel i preparatet ca. 18:1 eller lavere, slik som ca. 9:1 eller lavere. Ved noen variasjoner er paklitaxelet belagt med albumin. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og preparatet av paklitaxel og albumin er i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og paklitaxelet er belagt med albumin. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet Abraxan.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde Abraxan; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Foretrukne legemiddelkombinasjoner for sekvensvis eller samadministrering eller samtidig administrering med Abraxan er slike som oppviser forbedret antiproliferativ aktivitet sammenlignet med enkeltkomponentene alene, spesielt kombinasjoner som fører til regresjon av proliferative vev og/eller helbredelse fra proliferative sykdommer.

De kjemoterapeutiske midlene som er beskrevet her, kan være selve midlene, farmasøytisk akseptable salter derav og farmasøytisk akseptable estere derav, samt stereoisomerer, enantiomerer, racemiske blandinger og lignende. Det kjemoterapeutiske midlet eller de kjemoterapeutiske midlene som er beskrevet, kan administreres, så vel som et farmasøytisk preparat som inneholder midlet eller midlene, hvor det farmasøytiske preparatet omfatter et farmasøytisk akseptabelt bærervehikkel eller lignende.

Det kjemoterapeutiske midlet kan være til stede i et nanopartikkelpreparat. Ved noen variasjoner er det f.eks. tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende minst ett annet kjemoterapeutisk middel og et bærerprotein (slik som albumin). Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende minst ett annet kjemoterapeutisk middel og et bærerprotein (slik som albumin). Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet hvilket som helst av (og ved noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) tiokolchicin eller dets derivater (slik som dimert tiokolchicin, inkludert f.eks. *nab*-5404, *nab*-5800 og *nab*-5801), rapamycin

eller dets derivater, og geldanamycin eller dets derivater (slik som 17-allylaminogeldanamycin (17-AAG)). Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet rapamycin. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet 17-AAG.

En eksempelvis og ikke-begrensende liste over kjemoterapeutiske midler som det er tenkt på, er gitt her. Egnede kjemoterapeutiske midler omfatter f.eks. vinkaalkaloider, midler som avbryter mikrorørdannelse (slik som kolchiciner og dets derivater), antiangiogene midler, terapeutiske antistoffer, EGFR-målrettede midler, tyrosinkinase-målrettet middel (slik som tyrosinkinaseinhibitorer), overgangsmetallkomplekser, proteasominhibitorer, antimetabolitter (slik som nukleosidanaloger), alkyleringsmidler, platinabaserte midler, antrasyklinantibiotika, topoisomeraseinhibitorer, makrolider, terapeutiske antistoffer, retinoider (slik som alltransretinsyrer eller derivater derav); geldanamycin eller et derivat derav (slik som 17-AAG) og andre standard kjemoterapeutiske midler som er godt kjent på fagområdet.

Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet hvilket som helst av (og ved noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) adriamycin, kolchicin, syklofosamid, aktinomycin, bleomycin, daunorubicin, doksorubicin, epirubicin, mitomycin, metotreksat, mitoksantron, fluoruracil, karboplatin, karmustin (BCNU), metyl-CCNU, cisplatin, etoposid, interferoner, kamptotecin og derivater derav, fenesterin, taxaner og derivater derav (f.eks. paklitaxel og derivater derav, taxotere og derivater derav og lignende), topotekan, vinblastin, vinkristin, tamoksifen, piposulfan, nab-5404, nab-5800, nab-5801, irinotekan, HKP, ortataxel, gemcitabin, Herceptin, vinorelbin, Doxil, kapecitabin, Alimta, Avastin, Velcade, Tarceva, Neulasta, lapatinib, Sorafenib derivater derav, kjemoterapeutiske midler som er kjent på fagområdet og lignende. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et tiokolchicinderivat og et bærerprotein (slik som albumin).

Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet et antineoplastisk middel, inkludert, men ikke begrenset til, karboplatin, Navelbin (vinorelbin), antrasyklin (Doxil), lapatinib (GW57016), Herceptin, gemcitabin (Gemzar), kapecitabin (Xeloda), Alimta, cisplatin, 5-fluoruracil, epirubicin, syklofosamid, Avastin, Velcade etc.

Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet en antagonist mot andre faktorer som er involvert i tumorvekst, slik som EGFR, ErbB2 (også kjent som Herb), ErbB3, ErbB4 eller TNF. Noen ganger kan det være gunstig også å administrere ett eller flere cytokiner til individet. Ved noen variasjoner er det terapeutiske midlet et veksthemmende middel. Egnede doseringer for det veksthemmende midlet er slike som for tiden brukes, og kan senkes på grunn av den kombinerte virkning (synergi) av veksthemmende middel og taxanet.

Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet et annet kjemoterapeutisk middel enn et anti-VEGF-antistoff, et HER2-antistoff, interferon og en HGF β -antagonist.

Henvisning til et kjemoterapeutisk middel her gjelder for det kjemoterapeutiske midlet eller dets derivater, og oppfinnelsen omfatter følgelig og inkluderer alle disse variasjonene (middel; middel eller derivat(er)). "Derivater" eller "analoger" av et kjemoterapeutisk middel eller annen kjemisk rest omfatter, men er ikke begrenset til, forbindelser som er strukturelt like med det kjemoterapeutiske midlet eller resten, eller er i den samme generelle kjemiske klassen som det kjemoterapeutiske midlet eller resten. Ved noen variasjoner beholder derivatet eller analogen av det kjemoterapeutiske midlet eller den kjemoterapeutiske resten lik kjemisk og/eller fysisk egenskap (inkludert f.eks. funksjonalitet) som det kjemoterapeutiske midlet eller resten.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av en tyrosinkinaseinhibitor. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en effektiv mengde av en tyrosinkinaseinhibitor. Egnede tyrosinkinaseinhibitorer omfatter f.eks. imatinib (Gleevec), gefitinib (Iressa), Tarceva, Sutent (sunitinibmalat) og lapatinib. Ved noen variasjoner er tyrosinkinaseinhibitoren lapatinib. Ved noen variasjoner er tyrosinkinaseinhibitoren Tarceva. Tarceva er en småmolekylinhibitor av human epidermal vekstfaktor type 1/epidermal vekstfaktorreseptor (HER1/EGFR) som i et klinisk forsøk i fase III oppviste en forøkt overlevelse hos individer med fremskredet ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft, inkludert behandling av metastatisk brystkreft og behandling av brystkreft i en neoadjuvanssetting. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten er for behandling av fremskredet fast tumor. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere proliferasjonen av EGFR-uttrykkende tumorer hos et pattedyr, som omfatter å administrere til et pattedyr infisert med slike tumorer Abraxan og gefitinib, hvor gefitinib administreres ved hjelp av pulsdosering.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et antimetabolittmiddel (slik som en nukleosidanalogue, inkludert f.eks. purinanaloger og

pyrimidinanaloger). Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en effektiv mengde av et antimetabolittmiddel. Et "antimetabolittmiddel" er et middel som er strukturelt likt med en metabolitt, men som ikke kan brukes av kroppen på en produktiv måte. Mange antimetabolittmidler virker inn på produksjonen av nukleinsyrer, RNA og DNA. For eksempel kan antimetabolitten være en nukleosidanalogue, som omfatter, men ikke er begrenset til, azacitidin, azatioprin, kapecitabin (Xeloda), cytarabin, kladribin, cytosinarabinosid (ara-C, cytosar), doksifluridin, fluoruracil (slik som 5-fluoruracil), UFT, hydroksyurea, gemcitabin, merkaptopurin, metotreksat, tioguanin (slik som 6-tioguanine). Andre antimetabolitter omfatter f.eks. L-asparaginase (Elspar), dekarbazin (DTIC), 2-deoksy-D-glukose og prokarbazin (matulan). Ved noen variasjoner er nukleosidanalogen hvilken som helst av (og ved noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) gemcitabin, fluoruracil og kapecitabin. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av metastatisk brystkreft eller lokalt fremskredet brystkreft. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for første linjebehandling av metastatisk brystkreft. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft i en neoadjuvanssetting. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av hvilken som helst av NSCLC, metastatisk kolorektalkreft, bukspyttkjertelkreft eller fremskredet fast tumor.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et alkyliseringsmiddel. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en effektiv mengde av et alkyliseringsmiddel. Egnede alkyliseringsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, syklofosamid (Cytosan), meklorektamin, klorambucil, melfalan, karmustin (BCNU), tiotepa, busulfan, alkylsulfonater, etyleniminer, nitrogensennepsforbindelsesanalogue, østramustin-natriumfosfat, ifosfamid, nitrosoureaforbindelser, lomustin og streptozocin. Ved noen variasjoner er alkyliseringsmidlet syklofosamid. Ved noen variasjoner administreres syklofosamidet før administreringen av nanopartikkelpreparatet. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft i tidlig stadium. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av en brystkreft i en adjuvans- eller neoadjuvanssetting.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere

til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et platinabasert middel. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til

5 individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); og b) en effektiv mengde av et platinabasert middel. Egnede platinabaserte midler omfatter, men er ikke begrenset til, karboplatin, cisplatin og oksaliplatin. Ved noen variasjoner er det platinabaserte midlet karboplatin. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft (HER2-positiv eller HER2-

10 negativ, inkludert metastatisk brystkreft og fremskredet brystkreft); lungekreft (inkludert fremskredet NSCLC, førstelinje-NSCLC, SCLC og fremskredne faste ondartede tumorer i lunge); eggstokkreft; hode- og halskreft; og melanom (inkludert metastatisk melanom).

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere

15 til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et antrasyklinantibiotikum. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler

20 omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et antrasyklinantibiotikum. Egnede antrasyklinantibiotika omfatter, men er ikke begrenset til, Doxil, aktinomycin, daktinomycin, daunorubicin (daunomycin), doksorubicin (adriamycin), epirubicin, idarubicin, mitoksantron, valrubicin. Ved noen variasjoner er antrasyklinet hvilket som helst av (og ved noen

25 variasjoner valgt fra gruppen bestående av) Doxil, epirubicin og doksorubicin. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft i et tidlig stadium. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av en brystkreft i en adjuvans- eller en neoadjuvanssetting.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å

30 behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et vinkaalkaloid. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet:

35 a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et vinkaalkaloid. Egnede vinkaalkaloider omfatter f.eks. vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin (Navelbin) og VP- 16. Ved noen variasjoner er vinkaalkaloidet vinorelbin

(Navelbin). Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft i stadium IV og lungekreft.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et makrolid. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et makrolid. Egnede makrolider omfatter f.eks. rapamycin, karbomycin og erytromycin. Ved noen variasjoner er makrolidet rapamycin eller et derivat derav. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av en fast tumor.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av en topoisomeraseinhibitor. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av en topoisomeraseinhibitor. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet en topoisomeraseinhibitor, inkludert f.eks. inhibitor av topoisomerase I og topoisomerase II. Eksempelvisse inhibitorer av topoisomerase I omfatter, men er ikke begrenset til, kamptotecin, slik som irinotekan og topotekan. Eksempelvisse inhibitorer av topoisomerase II omfatter, men er ikke begrenset til, amsakrin, etoposid, etoposidfosfat og teniposid.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et antiangiogent middel. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et antiangiogent middel. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av metastatisk brystkreft, brystkreft i en adjuvanssetting eller en

neoadjuvanssetting, lungekreft (slik som førstelinjefremskredet NSCLC og NSCLC), eggstokkreft og melanom (inkludert metastatisk melanom).

Mange antiangiogene midler er blitt identifisert og er kjent fra tidligere, inkludert dem opplistet av Carmeliet og Jain (2000). Det antiangiogene midlet kan være naturlig forekommende eller ikke-naturlig forekommende. Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet et syntetisk antiangiogent peptid. Det er f.eks. tidligere blitt rapportert at den antiangiogene aktiviteten av små syntetiske proapoptotiske peptider omfatter to funksjonelle domener, ett som sikter seg inn mot CD13-reseptorene (aminopeptidase N) på tumormikrokar, og det andre som bryter opp den mitokondriske membranen etter internalisering, Nat. Med., 1999, 5(9): 1032-8. Et andre generasjonsdimert peptid, CNGRC-GG-d(KLAKLAK)2, kalt HKP ("Hunter Killer Peptide") ble funnet å ha forbedret antitumoraktivitet. Ved noen variasjoner er det antiangiogene peptid følgelig HKP. Ved noen variasjoner er det antiangiogene midlet noe annet enn et anti-VEGF-antistoff (slik som Avastin).

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av en proteasominhibitor, slik som bortezomib (Velcade). Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av en proteasominhibitor slik som bortezomib (Velcade).

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et terapeutisk antistoff. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan) og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en effektiv mengde av et terapeutisk antistoff. Egnede terapeutiske antistoffer omfatter, men er ikke begrenset til, anti-VEGF-antistoff (slik som Avastin (bevacizumab)), anti-HER2-antistoff (slik som Herceptin (trastuzumab)), Erbitux (cetuximab), Campath (alemtuzumab), Myelotarg (gemtuzumab), Zevalin (ibritumomabtiuxetan, Rituxan (rituximab) og Bexxar (tositumomab). Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet Erbitux (cetuximab). Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet et annet terapeutisk antistoff enn et

antistoff mot VEGF eller HER2. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av HER2-positiv brystkreft, inkludert behandling av fremskredet brystkreft, behandling av metastatisk kreft, behandling av brystkreft i en adjuvanssetting og behandling av kreft i en neoadjuvanssetting. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av hvilken som helst av metastatisk brystkreft, brystkreft i en adjuvanssetting eller en neoadjuvanssetting, lungekreft (slik som førstelinjefremskredet NSCLC og NSCLC), eggstokkreft, hode- og halskreft og melanom (inkludert metastatisk melanom). Ved noen variasjoner er det f.eks. tilveiebrakt en fremgangsmåte for behandling av HER2-positiv metastatisk brystkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet 125 mg/m² nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin (slik som Abraxan) ukentlig i 3 uker med stopp i den fjerde uken, sammenfallende med administreringen av Herceptin.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft, f.eks. brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner inhiberer de effektive mengdene av taxannanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet celleproliferasjon (slik som tumorcellevekst) synergistisk. Ved noen variasjoner inhiberes minst ca. 10 % (inkludert f.eks. minst ca. hva som helst av 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % og 100 %) celleproliferasjon. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner administreres taxanet i nanopartikkelen i preparatet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres både taxanet i nanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase (slik som metastase av brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein; og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner inhiberer de effektive mengdene av taxannanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet tumormetastase synergistisk. Ved noen variasjoner inhiberes minst ca. 10 % (inkludert f.eks. minst ca. hva som helst av 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % og 100 %) metastase. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere metastase til lymfeknute. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere metastase til lunge. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (slik

som Avastin). Ved noen variasjoner administreres taxanet i nanopartikkelen i preparatet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres både taxanet i nanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering.

5 Egnede doseringer for anti-VEGF-antistoff omfatter f.eks. ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg, inkludert f.eks. ca. 1 mg/kg til ca. 15 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 4, 6, 8, 10 og 12 mg/kg). Ved noen variasjoner er doseringen av anti-VEGF-antistoffet ca. 40 mg/m² til ca. 600 mg/m², inkludert f.eks. ca. 100 mg/m² til ca. 400 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 100, 200 og 300 mg/m²). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen
10 variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (slik som Avastin).

Egnede kombinasjoner av mengdene av taxan i et nanopartikkelpreparat og anti-VEGF-antistoffet omfatter f.eks. ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 5, 10 og 15 mg/kg) taxan i et nanopartikkelpreparat, og ca. 1 mg/kg til ca. 20
15 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 og 18 mg/kg) anti-VEGF-antistoff; ca. 3 mg/m² til ca. 400 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200 og 300 mg/m²) taxan i et nanopartikkelpreparat, og 40 mg/m² til ca. 600 mg/m², inkludert f.eks. ca. 100 mg/m² til ca. 400 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 100, 200 og 300 mg/m²) anti-VEGF-antistoff; ca. 3 mg/m² til ca. 300 mg/m² (slik som ca.
20 hva som helst av 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200 og 300 mg/m²) taxan i et nanopartikkelpreparat, og ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 og 18 mg/kg) anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten å administrere til et individ minst ca. 200 mg/m² taxan i et nanopartikkelpreparat, og minst ca. hva som helst av 2, 4, 8 og 10 mg/kg anti-VEGF-
25 antistoff. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (slik som Avastin).

Ved noen variasjoner av fremgangsmåten administreres taxannanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet samtidig til individet. Ved noen
30 variasjoner av fremgangsmåten skjer administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet sammenfallende. Ett eksempelvis doseringsregime for kombinasjonsbehandlingen med taxannanopartikkelpreparat omfatter administrering av 100 mg/m²-300 mg/m² (slik som 200 mg/m²) taxan i nanopartikkelpreparat minst ukentlig (inkludert f.eks. hver dag eller hver 2., 3., 4., 5. eller 6. dag) sammenfallende med administrering
35 av 2 mg/kg-15 mg/kg (slik som hva som helst av 4, 6, 8, 10 og 15 mg/kg) anti-VEGF-antistoff annenhver uke eller oftere (f.eks. hver uke, to ganger hver uke eller tre ganger i uken). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-

antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (slik som Avastin).

Ved noen variasjoner administreres taxannanopartikkelpreparatet og anti-VEGF-antistoffet etter hverandre til individet. For eksempel administreres ved noen
5 variasjoner taxannanopartikkelpreparatet i minst én (slik som minst hva som helst av to, tre, fire, fem og seks) syklus før administreringen av anti-VEGF-antistoffet. Dette etterfølges så av administreringen av et anti-VEGF-antistoff minst én gang (slik som to ganger) i uken i minst ca. 3 (slik som 4, 5 eller 6) uker. Ett eksempelvis doseringsregime for kombinasjonsbehandlingen med taxannanopartikkelpreparat (slik som nanopartikkelpreparat
10 av paklitaxel og albumin, f.eks. Abraxan) og anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin) omfatter administrering av 10 mg/kg taxan i et nanopartikkelpreparat daglig i 5 dager i to sykluser atskilt med én uke, etterfulgt av administrering av et anti-VEGF-antistoff ved doseringer på 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 8 mg/kg to ganger ukentlig i 6 uker. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet
15 bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (slik som Avastin).

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab ca. 10 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved
20 noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 5 mg/kg og ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260
25 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan hver 3. uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en
30 proliferativ sykdom (slik som kreft, f.eks. brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet er mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1
35 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen

variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat ukentlig. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg eller ca. 8 mg/kg.

Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og bærerproteinet er albumin. Ved noen variasjoner er albuminet humant serumalbumin. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres Abraxan annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av

hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av bevacizumab ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg eller ca. 8 mg/kg.

Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den proliferative sykdommen kreft. Ved noen variasjoner er kreften brystkreft, lungekreft, 5 prostatakreft, eggstokkreft eller melanom. Ved noen variasjoner er brystkreften metastatisk brystkreft. Ved noen variasjoner er den metastatiske brystkreft tungt forbehandlet med antrasykliner og/eller taxaner. Ved noen variasjoner er lungekreften ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Ved noen variasjoner er NSCLC stadium IIIB og/eller stadium IV av ikke-småcellet lungekreft.

10 Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase (slik som metastase av brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet er mellom ca. 45 15 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen 20 variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat ukentlig. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 25 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen 30 variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg eller ca. 8 mg/kg.

35 Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og bærerproteinet er albumin. Ved noen variasjoner er albuminet humant serumalbumin. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan. Ved noen variasjoner er

anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres Abraxan annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av bevacizumab ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg eller ca. 8 mg/kg.

Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er tumormetastasen metastatisk brystkreft, metastatisk lungekreft, metastatisk prostatakraft, metastatisk eggstokkreft eller metastatisk melanom. Ved noen variasjoner er tumor- metastasen metastatisk brystkreft. Ved noen variasjoner er den metastatiske brystkreft tungt behandlet med antrasykliner og/eller taxaner. Ved noen variasjoner er den metastatiske lungekreft metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft, f.eks. brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter et taxan; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er den taxanmedierte induksjon av VEGF *in vivo* taxanmediert induksjon av VEGF-A. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er preparatet som omfatter et taxan, et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan, nanopartikler omfattende paklitaxel. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan, nanopartikler omfattende

docetaxel. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og bærerproteinet er albumin. Ved noen variasjoner er albuminet humant serumalbumin. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner inhibere de effektive mengdene av taxanet og anti-VEGF-antistoffet celleproliferasjon synergistisk (slik som tumorcellevekst). Ved noen variasjoner inhiberes minst ca. 10 % (inkludert f.eks. minst ca. hva som helst av 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % og 100 %) celleproliferasjon. Ved noen variasjoner administreres taxanet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres både taxanet og anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase (slik som metastase av brystkreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter et taxan; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoffet er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er den taxanmedierte induksjon av VEGF *in vivo* taxanmediert induksjon av VEGF-A. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er preparatet som omfatter et taxan, et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan, nanopartikler omfattende paklitaxel. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan, nanopartikler omfattende docetaxel. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og bærerproteinet er albumin. Ved noen variasjoner er albuminet humant serumalbumin. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner inhiberes minst ca. 10 % (inkludert f.eks. minst ca. hva som helst av 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % og 100 %) metastase. Ved noen variasjoner tilveiebringes en fremgangsmåte for å inhibere metastase til lymfeknute. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere metastase til lunge. Ved noen variasjoner administreres taxanet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering. Ved noen variasjoner administreres både taxanet og anti-VEGF-antistoffet ved hjelp av intravenøs administrering.

Egnede doseringer for anti-VEGF-antistoff omfatter f.eks. ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg, inkludert f.eks. ca. 1 mg/kg til ca. 15 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 4, 6, 8, 10 og 12 mg/kg). Ved noen variasjoner er doseringen av anti-VEGF-antistoffet ca. 40 mg/m² til ca. 600 mg/m², inkludert f.eks. ca. 100 mg/m² til ca. 400 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 100, 200 og 300 mg/m²). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin), og taxanet er paklitaxel.

Egnede kombinasjoner av mengdene av taxan og anti-VEGF-antistoffet omfatter f.eks. ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 5, 10 og 15 mg/kg) taxan og ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 og 18 mg/kg) anti-VEGF-antistoff; ca. 3 mg/m² til ca. 400 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200 og 300 mg/m²) taxan og 40 mg/m² til ca. 600 mg/m², inkludert f.eks. ca. 100 mg/m² til ca. 400 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 100, 200 og 300 mg/m²) anti-VEGF-antistoff; ca. 3 mg/m² til ca. 300 mg/m² (slik som ca. hva som helst av 6, 10, 15, 30, 45, 60, 100, 150, 200 og 300 mg/m) taxan til ca. 1 mg/kg til ca. 20 mg/kg (slik som ca. hva som helst av 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 og 18 mg/kg) anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten å administrere til et individ minst ca. 200 mg/m² taxan og minst ca. hva som helst av 2, 4, 8 og 10 mg/kg anti-VEGF-antistoff. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin), og taxanet er paklitaxel.

Ved noen variasjoner av fremgangsmåtene administreres taxanet og anti-VEGF-antistoffet samtidig til individet. Ved noen variasjoner av fremgangsmåtene er administreringen av taxanet og anti-VEGF-antistoffet sammenfallende. Ett eksempelvis doseringsregime for kombinasjonsbehandlingen med taxan (slik som paklitaxel) omfatter administrering av 100 mg/m²-300 mg/m² (slik som 200 mg/m²) taxan minst ukentlig (inkludert f.eks. hver dag eller hver 2., 3., 4., 5. eller 6. dag) sammenfallende med administrering av 2 mg/kg-15 mg/kg (slik som hva som helst av 4, 6, 8, 10 og 15 mg/kg) anti-VEGF-antistoff annenhver uke eller oftere (f.eks. hver uke, to ganger hver uke eller tre ganger i uken). Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin), og taxanet er paklitaxel.

Ved noen variasjoner administreres taxanet og anti-VEGF-antistoffet etter hverandre til individet. Ved noen variasjoner administreres f.eks. taxanet i minst én (slik som minst hva som helst av to, tre, fire, fem eller seks) syklus før administreringen av anti-

VEGF-antistoffet. Dette etterfølges så av administreringen av et anti-VEGF-antistoff minst én gang (slik som to ganger) ukentlig i minst ca. 3 (slik som 4, 5 eller 6) uker. Ett eksempelvis doseringsregime for kombinasjonsbehandlingen med taxanpreparat (slik som nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin, f.eks. Abraxan) og anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin) omfatter administrering av 10 mg/kg taxan i et nanopartikkelpreparat daglig i 5 dager i to sykluser atskilt med én uke, etterfulgt av administrering av et anti-VEGF-antistoff ved doseringer på 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 8 mg/kg to ganger ukentlig i 6 uker. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin), og taxanet er paklitaxel.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i preparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mellom ca. 5 og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg, ca. 8 mg/kg, ca. 10 mg/kg, ca. 12 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er taxanet docetaxel. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin). Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (slik som Avastin), og taxanet er paklitaxel.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft, f.eks. brystkreft) hos et individ, som omfatter å

administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er den taxanmedierte induksjon av VEGF *in vivo* taxanmediert induksjon av VEGF-A. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i nanopartikkelpreparatet ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxan i nanopartikkelpreparatet hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg, ca. 8 mg/kg, ca. 10 mg/kg, ca. 12 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 15 mg/kg.

Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og bærerproteinet er albumin. Ved noen variasjoner er albuminet humant serumalbumin. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av

bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca.

20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres Abraxan annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg, ca. 8 mg/kg, ca. 10 mg/kg, ca. 12 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 15 mg/kg.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er ca. 10 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 5 mg/kg og ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke.

Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den proliferative sykdommen kreft. Ved noen variasjoner er kreften brystkreft, lungekreft, prostatakreft, eggstokkreft eller melanom. Ved noen variasjoner er brystkreften metastatisk brystkreft. Ved noen variasjoner er den metastatiske brystkreft tungt forbehandlet med antrasykliner og/eller taxaner. Ved noen variasjoner er lungekreften ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Ved noen variasjoner er NSCLC stadium IIIB og/eller stadium IV av ikke-småcellet lungekreft.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å inhibere tumormetastase (slik som metastase av brystkreft) hos et individ, som omfatter å

administrere til individet: (1) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein; og (2) en effektiv mengde av et anti-VEGF-antistoff, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er en mengde som er effektiv når det gjelder å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*. Ved noen variasjoner er den taxanmedierte induksjon av VEGF *in vivo* taxanmediert induksjon av VEGF-A. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres taxanet i et nanopartikkelpreparat annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av taxan i nanopartikkelpreparatet ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxan i nanopartikkelpreparatet hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres anti-VEGF-antistoffet annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg, ca. 8 mg/kg, ca. 10 mg/kg, ca. 12 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av anti-VEGF-antistoff ca. 15 mg/kg.

Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel. Ved noen variasjoner er bærerproteinet albumin. Ved noen variasjoner er taxanet paklitaxel, og bærerproteinet er albumin. Ved noen variasjoner er albuminet humant serumalbumin. Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan. Ved noen variasjoner er anti-VEGF-antistoffet bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er nanopartiklene som omfatter et taxan og et bærerprotein, Abraxan, og anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab (det vil si Avastin). Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 45 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av

bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 170 mg/m² og ca. 200 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres Abraxan annenhver uke. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 1 mg/kg og ca. 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan hver 3. uke. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke. Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er den effektive mengden av bevacizumab mer enn 1 mg/kg til mindre enn 10 mg/kg, eller mer enn 15 mg/kg til mindre enn 20 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 2 mg/kg, ca. 4 mg/kg, ca. 6 mg/kg, ca. 8 mg/kg, ca. 10 mg/kg, ca. 12 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 15 mg/kg.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 80 mg/m² og ca. 150 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er ca. 10 mg/kg eller ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 100 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke.

Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan mellom ca. 200 mg/m² og ca. 350 mg/m², og den effektive mengden av bevacizumab er mellom ca. 5 mg/kg og ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av Abraxan ca. 260 mg/m². Ved noen variasjoner administreres Abraxan ukentlig. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab mellom ca. 5 mg/kg og ca. 10 mg/kg. Ved noen variasjoner er den effektive mengden av bevacizumab ca. 15 mg/kg. Ved noen variasjoner administreres bevacizumab annenhver uke eller hver 3. uke.

Ved noen variasjoner av hvilken som helst av fremgangsmåtene ovenfor er tumormetastasen metastatisk brystkreft, metastatisk lungekreft, metastatisk prostatakraft, metastatisk eggstokkreft eller metastatisk melanom. Ved noen variasjoner er tumormetastase metastatisk brystkreft. Ved noen variasjoner er den metastatiske brystkreft tungt forbehandlet med antrasykliner og/eller taxaner. Ved noen variasjoner er den metastatiske lungekreft metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Uttrykket "mengde som er effektiv til å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF *in vivo*", henviser, slik det er brukt her, til og omfatter både fullstendig (inkludert i det vesentlige fullstendig) og/eller delvis undertrykkelse. Fremgangsmåter som indikerer slik

undertrykkelse, er kjent fra tidligere og beskrevet her, selv om det skal forstås at når det administreres til en enkeltpasient basert på etablert medisinsk praksis på grunnlag av kliniske forsøk, behøver ikke slike målinger å bli gitt til en enkeltperson. Ved noen variasjoner henviser uttrykket "mengde som er effektiv til å undertrykke taxanmediert induksjon av VEGF", slik det er brukt her, til i det vesentlige fullstendig forebyggelse av VEGF-ekspresjon og/eller -aktivitet eller reduksjon i mengden av VEGF(slik som VEGF-A)-ekspresjon og/eller -aktivitet i celler, vev eller væsker *in vivo* etter administrering av en formulering som inneholder et taxan. Ved noen variasjoner er reduksjonen i mengden av VEGF-ekspresjon og/eller -aktivitet i celler, vev eller væsker *in vivo* etter administrering av en formulering som inneholder et taxan, på minst ca. hva som helst av 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % og 100 %. Ved noen variasjoner kan undertrykkelsen av taxaninduksjon observeres kvalitativt og/eller kvantitativt ved hjelp av fremgangsmåter som er kjent fra tidligere og beskrevet her.

Ved noen variasjoner administreres to eller flere kjemoterapeutiske midler i tillegg til taxanet i nanopartikkelpreparatet. Disse to eller flere av de kjemoterapeutiske midlene kan (men ikke nødvendigvis) tilhøre forskjellige klasser av kjemoterapeutiske midler. Eksempler på disse kombinasjonene er gitt her. Andre kombinasjoner er også omfattet.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); b) en effektiv mengde av en antimetabolitt (slik som en nukleosidanalogue, f.eks. gemcitabin); og c) et antrasyklinantibiotikum (slik som epirubicin). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde av en antimetabolitt (slik som en nukleosidanalogue, f.eks. gemcitabin); og c) en effektiv mengde av et antrasyklinantibiotikum (slik som epirubicin). Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft i en neoadjuvanssetting. Ved noen variasjoner er det f.eks. tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle lokalt fremskredet/inflammatorisk kreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet 220 mg/m² nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin (slik som Abraxan) annenhver uke, 2000 mg/m² gemcitabin annenhver uke, og 50 mg/m² epirubicin annenhver uke. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle brystkreft hos et individ i en adjuvanssetting, som omfatter å administrere til individet 175 mg/m² nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin (slik som Abraxan) annenhver uke, 2000 mg/m² gemcitabin annenhver uke og 50 mg/m² epirubicin annenhver uke.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); b) en effektiv mengde av et platinabasert middel (slik som karboplatin); og c) et terapeutisk antistoff (slik som anti-HER2-antistoff (slik som Herceptin) og anti-VEGF-antistoff (slik som Avastin)). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde av et platinabasert middel (slik som karboplatin); og c) et terapeutisk antistoff (slik som anti-HER2-antistoff (slik som Herceptin) og anti-VEGF-antistoff (slik som Avastin)). Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av hvilken som helst av fremskredet brystkreft, metastatisk brystkreft, brystkreft i en adjuvanssetting og lungekreft (inkludert NSCLC og fremskredet NSCLC). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle metastatisk kreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet 75 mg/m² nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin (slik som Abraxan) og karboplatin, AUC = 2, hvor administreringen utføres ukentlig i 3 uker med stopp i den fjerde uken. Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten videre ukentlig administrering av ca. 2-4 mg/kg Herceptin.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); b) en effektiv mengde av et platinabasert middel (slik som karboplatin); og c) et vinkaalkaloid (slik som Navelbin). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde av et platinabasert middel (slik som karboplatin); og c) et vinkaalkaloid (slik som Navelbin). Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av lungekreft.

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); b) en effektiv mengde av et alkyleringsmiddel (slik som syklofosfamid); og c) et antrasyklinantibiotikum (slik som adriamycin). Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen en fremgangsmåte for å behandle en proliferativ sykdom (slik som kreft) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin; b) en effektiv mengde av et alkyleringsmiddel (slik som syklofosfamid); og c) et

antrasyklinantibiotikum (slik som adriamycin). Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av brystkreft i tidlig stadium. Ved noen variasjoner er fremgangsmåten for behandling av en brystkreft i en adjuvans- eller neoadjuvanssetting. Ved noen variasjoner er det f.eks. tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle brystkreft i tidlig stadium hos et individ, som omfatter å administrere 260 mg/m² nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin (slik som Abraxan), 60 mg/m² adriamycin og 600 mg/m² syklofosfamid, hvor administreringen utføres én gang annenhver uke.

Andre variasjoner er tilveiebrakt i tabell 1. Ved noen variasjoner er det f.eks. tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle fremskredet brystkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde karboplatin. Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten videre administrering av en effektiv mengde av Herceptin til individet. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle metastatisk brystkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde gemcitabin. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle fremskredet ikke-småcellet lungekreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde karboplatin.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel, docetaxel eller ortataxel) og et bærerprotein (slik som albumin), og minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Preparatene som er beskrevet her, kan omfatter effektive mengder av taxanet og det kjemoterapeutiske midlet for behandling av en proliferativ sykdom (slik som kreft). Ved noen variasjoner er det kjemoterapeutiske midlet og taxanet til stede i preparatet i et forutbestemt forhold, slik som vektforholdene beskrevet her. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen et synergistisk preparat av en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel, docetaxel eller ortataxel), og en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Ved noen variasjoner er det andre kjemoterapeutiske midlet et anti-VEGF-antistoff (slik som bevacizumab, f.eks. Avastin).

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen farmasøytiske preparater som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin) for anvendelse ved behandlingen av en proliferativ sykdom (slik som kreft), hvor bruken omfatter samtidig og/eller sekvensvis administrering av minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen et farmasøytisk preparat som omfatter et kjemoterapeutisk middel for anvendelse ved behandlingen av en proliferativ sykdom (slik som kreft), hvor anvendelsen omfatter samtidig og/eller sekvensvis

administrering av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin). Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen taxanholdige nanopartikkelpreparater og preparater som omfatter ett annet kjemoterapeutisk middel for samtidig og/eller sekvensvis anvendelse for behandling av en

5 proliferativ sykdom (slik som kreft).

Administreringsmåter

Preparatet som omfatter nanopartikler omfattende taxan (også henvist til som "nanopartikkelpreparat") og det kjemoterapeutiske midlet, kan administreres samtidig (det

10 vil si samtidig administrering) og/eller sekvensvis (det vil si sekvensvis administrering).

Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet (inkludert de bestemte kjemoterapeutiske midlene beskrevet her) samtidig. Uttrykket "samtidig administrering" betyr, slik det er brukt her, at nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet administreres med en tidsforskjell på

15 ikke mer enn ca. 15 minutter, slik som ikke mer enn ca. hva som helst av 10, 5 eller 1 minutt. Når legemidlene administreres samtidig, kan legemidlet i nanopartiklene og det kjemoterapeutiske midlet være inneholdt i samme preparat (f.eks. et preparat som omfatter både nanopartiklene og det kjemoterapeutiske midlet), eller i separate preparater (f.eks. er nanopartiklene inneholdt i ett preparat, og det kjemoterapeutiske midlet er inneholdt i et

20 annet preparat). Taxanet og det kjemoterapeutiske midlet kan f.eks. være til stede i et enkeltpreparat som inneholder minst to forskjellige nanopartikler, hvor noen av nanopartiklene i preparatet omfatter taxanet og et bærerprotein, og noen av de øvrige nanopartiklene i preparatet omfatter det kjemoterapeutiske midlet og et bærerprotein. Ved oppfinnelsen vurderes og omfattes slike preparater. Ved noen variasjoner er bare taxanet

25 inneholdt i nanopartikler. Ved noen variasjoner kan samtidig administrering av legemidlet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet kombineres med supplerende doser av taxanet og/eller det kjemoterapeutiske midlet.

Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet sekvensvis. Uttrykket "sekvensvis administrering" betyr, slik det

30 er brukt her, at legemidlet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet administreres med en tidsforskjell på mer enn ca. 15 minutter, slik som mer enn ca. hva som helst av 20, 30, 40, 50 og 60 eller flere minutter. Enten nanopartikkelpreparatet eller det kjemoterapeutiske midlet kan administreres først. Nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet er inneholdt i separate preparater som kan være inneholdt i

35 samme eller forskjellige pakninger.

Ved noen variasjoner er administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet sammenfallende, det vil si administreringsperioden for nanopartikkelpreparatet og den for det kjemoterapeutiske midlet overlapper hverandre. Ved

noen variasjoner er administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet ikke-sammenfallende. Ved noen variasjoner er f.eks. administreringen av nanopartikkelpreparatet avsluttet før det kjemoterapeutiske midlet administreres. Ved noen variasjoner avsluttes administreringen av det kjemoterapeutiske midlet før

5 nanopartikkelpreparatet administreres. Tidsrommet mellom disse to ikke-sammenfallende administreringer kan variere fra ca. 2 til 8 uker, slik som ca. 4 uker.

Doseringshyppigheten for det legemiddelholdige nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet kan reguleres i løpet av behandlingen, basert på bedømmelsen til den administrerende lege. Når de administreres hver for seg, kan det legemiddelholdige nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet administreres ved forskjellige doseringshyppigheter eller -intervaller. For eksempel kan det legemiddelholdige nanopartikkelpreparatet administreres ukentlig, mens et kjemoterapeutisk middel kan administreres mer eller mindre hyppig. Ved noen variasjoner kan det anvendes formulering av det legemiddelholdige nanopartikkelpreparatet og/eller det kjemoterapeutiske midlet med langvarig, kontinuerlig frigivelse. Forskjellige formuleringer og anordninger for å oppnå langvarig frigivelse er kjent fra tidligere.

Nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet kan administreres ved å anvende den samme administreringsveien eller forskjellige administreringsveier. Ved noen variasjoner (både for samtidige og sekvensvise administreringer) administreres taxanet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet ved et forutbestemt forhold. Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom taxanet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet f.eks. ca. 1 til 1. Ved noen variasjoner kan vektforholdet være mellom ca. 0,001 og ca. 1, og ca. 1000 og ca. 1, eller mellom ca. 0,01 og ca. 1, og 100 og ca. 1. Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom taxanet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet mindre enn ca. hva som helst av 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 og 1:1. Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom taxanet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet mer enn ca. hva som helst av 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1 og 100:1. Andre forhold er også omfattet.

30 Dosen som kreves for taxanet og/eller det kjemoterapeutiske midlet, kan (men ikke nødvendigvis) være lavere enn hva som normalt er nødvendig når hvert middel administreres alene. Ved noen variasjoner kan det således administreres en underterapeutisk mengde av legemidlet i nanopartikkelpreparatet og/eller det kjemoterapeutiske midlet. "Underterapeutisk mengde" eller "underterapeutisk nivå" henviser til en mengde som er mindre enn den terapeutiske mengden, det vil si mindre enn den mengden som normalt brukes når legemidlet i nanopartikkelpreparatet og/eller det kjemoterapeutiske midlet administreres alene. Reduksjonen kan gjenspeiles uttrykt i den mengden som administreres

ved en bestemt administrering og/eller den mengden som administreres over et bestemt tidsrom (reduisert hyppighet).

Ved noen variasjoner kan det administreres tilstrekkelig kjemoterapeutisk middel til å muliggjøre reduksjon av den normale dosen av legemidlet i

5 nanopartikkelpreparatet som trengs for å bevirke den samme graden av behandling med minst ca. hva som helst av 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % og 90 % eller mer. Ved noen variasjoner kan det administreres tilstrekkelig legemiddel i nanopartikkelpreparatet til å muliggjøre reduksjon av den normale dosen av det kjemoterapeutiske midlet som trengs for å bevirke den samme graden av behandling med
10 minst ca. hva som helst av 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % og 90 % eller mer.

Ved noen variasjoner reduseres dosen av både taxanet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet sammenlignet med den tilsvarende normale dosen av hvert av dem når de administreres alene. Ved noen variasjoner kan det
15 administreres både taxanet i nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet ved et underterapeutisk, det vil si redusert, nivå. Ved noen variasjoner er dosen av nanopartikkelpreparatet og/eller det kjemoterapeutiske midlet vesentlige lavere enn den etablerte maksimale toksiske dose (MTD). For eksempel er dosen av nano-partikkelpreparatet og/eller det kjemoterapeutiske midlet lavere enn ca. 50 %, 40 %, 30 %, 20 % eller 10 % av MTD.
20

En kombinasjon av administreringskonfigurasjonene som er beskrevet her, kan anvendes. Kombinasjonsbehandlingsmetodene som er beskrevet her, kan utføres alene eller sammen med en annen behandling, slik som kirurgi, stråling, kjemoterapi, immunterapi, genterapi og lignende. I tillegg vil en person som har en større risiko for å utvikle den
25 proliferative sykdommen, kunne få behandlinger for å hemme og/eller forsinke utviklingen av sykdommen.

Som det vil forstås av dem med vanlige fagkunnskaper på området, vil de passende doser av kjemoterapeutiske midler være omtrent slike som allerede anvendes i kliniske behandlinger hvor det kjemoterapeutiske midlet administreres alene eller i kombi-
30 nasjon med andre kjemoterapeutiske midler. Variasjon i dosering vil sannsynligvis inntre avhengig av tilstanden som behandles. Som beskrevet ovenfor, vil ved noen variasjoner de kjemoterapeutiske midlene bli administrert ved et redusert nivå.

Nanopartikkelpreparatene som er beskrevet her, kan administreres til et individ (slik som et menneske) via forskjellige veier, slik som parenteralt, inkludert intravenøst,
35 intraarterielt, intraperitonealt, intrapulmonalt, oralt, ved inhalasjon, intravesikulært, intramuskulært, intratrakealt, subkutant, intraokulært, intratekalt eller transdermalt. Nanopartikkelpreparatet kan f.eks. administreres ved inhalasjon for å behandle tilstander i åndedrettskanalen. Preparatet kan brukes til å behandle slike åndedrettstilstander som

lungefibrose, broncheolitis obliterans, lungekreft, bronkoalveolært karsinom og lignende. Ved noen variasjoner kan nanopartikkelpreparatet administreres intravenøst. Ved noen variasjoner kan nanopartikkelpreparatet administreres oralt.

Doseringshyppigheten for administreringen av nanopartikkelpreparatet
5 avhenger av typen kombinasjonsbehandling og den bestemte sykdom som behandles. En eksempelvis doseringshyppighet omfatter, men er ikke begrenset til, ukentlig uten avbrudd; ukentlig i tre av fire uker; én gang hver 3. uke; én gang annenhver uke; ukentlig i to av tre uker. Se også tabell 1.

Dosen av taxanet i nanopartikkelpreparatet vil variere med typen av
10 kombinasjonsbehandlingen og den bestemte sykdom som behandles. Dosen bør være tilstrekkelig til å bevirke en ønskelig respons, slik som en terapeutisk eller profylaktisk respons mot en bestemt sykdom. En eksempelvis dose av taxanet (ved noen variasjoner paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet omfatter, men er ikke begrenset til, ca. hva som helst av 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160
15 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m² og 300 mg/m². Doseringen av paklitaxel i et nanopartikkelpreparat kan f.eks. være i området 100-400 mg/m² når det gis på en 3 ukers tidsplan, eller 50-250 mg/m² når det gis på en ukentlig tidsplan. Se også tabell 1.

Andre eksempelvis doseringsplaner for administreringen av
20 nanopartikkelpreparatet (slik som nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin, f.eks. Abraxan) omfatter, men er ikke begrenset til, 100 mg/m² ukentlig uten avbrudd; 75 mg/m² ukentlig i tre av fire uker; 100 mg/m² ukentlig i tre av fire uker; 125 mg/m² ukentlig i tre av fire uker; 125 mg/m² ukentlig i to av tre uker; 130 mg/m² ukentlig uten avbrudd; 175 mg/m² én gang annenhver uke; 260 mg/m² én gang annenhver uke; 260 mg/m² én gang
25 hver 3. uke; 180-300 mg/m² hver 3. uke; 60-175 mg/m² ukentlig uten avbrudd. I tillegg kan taxanet (alene eller ved kombinasjonsbehandling) administreres ved å følge et metronomisk doseringsregime beskrevet her.

Eksempelvis doseringsregimer for kombinasjonsbehandlingen med nanopartikkelpreparat (slik som nanopartikkelpreparat av paklitaxel og albumin, f.eks.
30 Abraxan) og andre midler omfatter, men er ikke begrenset til, 125 mg/m² ukentlig i to av tre uker pluss 825 mg/m² Xeloda daglig; 260 mg/m² én gang annenhver uke pluss 60 mg/m² adriamycin og 600 mg/m² syklofosamid én gang annenhver uke; 220-340 mg/m² én gang hver 3. uke pluss karboplatin, AUC = 6, én gang hver 3. uke; 100-150 mg/m² ukentlig pluss karboplatin, AUC = 6, én gang hver 3. uke; 175 mg/m² én gang annenhver uke pluss
35 2000 mg/m² gemcitabin og 50 mg/m² epirubicin én gang annenhver uke; og 75 mg/m² ukentlig i tre av fire uker pluss karboplatin, AUC = 2, ukentlig i tre av fire uker.

Ved noen variasjoner kan nanopartikkelpreparatet av taxanet og det kjemoterapeutiske midlet administreres i henhold til hvilket som helst av doseringsregimene beskrevet i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle
5 brystkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 1-35 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av
10 doseringsregimene som er angitt i radene 1-35 i tabell 1. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle metastatisk brystkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 2, 4-8
15 og 10-15 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 2, 4-8 og 10-15 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle fremskredet brystkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en
20 effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 1 og 16 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 1 og 16 i tabell 1. Ved noen
25 variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle brystkreft i stadium IV hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med rad 3 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og
30 det kjemoterapeutiske midlet være doseringsregimet som er angitt i rad 3 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle brystkreft hos et individ i en adjuvanssetting, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk
35 middel i overensstemmelse med radene 18-24 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 18-24 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle brystkreft hos et individ i en neoadjuvanssetting, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet

5 kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 25-35 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 25-35 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle lungekreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av
10 et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 36-48 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 36-48 i tabell 1.

15 Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle NSCLC (inkludert fremskredet NSCLC og førstelinje-NSCLC) hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 36-40 og 42-43 i tabell
20 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 36-40 og 42-43 i tabell 1. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle fremskredet fast ondartet tumor i lunge hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler
25 omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med rad 41 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være doseringsregimene som er angitt i rad 41 i tabell 1. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle SCLC hos et individ, som omfatter å admini-
30 strere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med rad 48 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være doseringsregimene som er angitt i rad 48 i tabell 1.

35 Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle eggstokkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i

overensstemmelse med radene 49-52 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 49-52 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle
5 hode- og halskreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv
mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel)
og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i
overensstemmelse med radene 53-55 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen
av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av
10 doseringsregimene som er angitt i radene 53-55 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle fast
tumor (inkludert fremskredet fast tumor) hos et individ, som omfatter å administrere til
individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et
taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet
15 kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 56-59 i tabell 1. Ved noen varia-
sjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet
være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 56-59 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle
melanom (inkludert metastatisk melanom) hos et individ, som omfatter å administrere til
20 individet: a) en effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et
taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet
kjemoterapeutisk middel i overensstemmelse med radene 60-63 i tabell 1. Ved noen varia-
sjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet
være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 60-63 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle
metastatisk kolorektalkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en
effektiv mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som
paklitaxel) og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk
middel i overensstemmelse med rad 64 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan
25 administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være
doseringsregimet som er angitt i rad 64 i tabell 1.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle
bukspyttkjertelkreft hos et individ, som omfatter å administrere til individet: a) en effektiv
mengde av et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel)
35 og et albumin; og b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel i
overensstemmelse med radene 65-66 i tabell 1. Ved noen variasjoner kan administreringen
av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av
doseringsregimene som er angitt i radene 65-66 i tabell 1.

Tabell 1

Rad nr.	Kombinasjon	Regime/dosering	Studie-terapi-type	Protokolltittel
1	ABX + karbo-platin + Herceptin	ABX: 100 mg/m ² D1, 8, 15 q4wk x 6 Karbo: AUC = 2 D1, 8, 15 q4wk x 6, Herceptin: 4 mg/kg i uke 1; 2 mg/kg i alle etterfølgende uker	Fremskredet HER2 + bryst-kreft	En fase II-studie av ukentlig dosetett nanopartikkelpaklitaxel (ABI-007) karboplatin, med Herceptin som første- eller andrelinjebehandling av fremskredet HER2 + brystkreft
2	ABX alene (+ Herceptin)	ABX: 125 mg/m ² q4wk x 3/4	Meta-statisk bryst-kreft	Fase II-forsøk med ukentlig Abraxan-monoterapi for førstelinje-MBC (pluss Herceptin i HER2 + pts)

3	ABX + Navelbin (± G-CSF)	L1: ABX: 80 mg/m ² Nav: 15 mg/m ² L2: ABX: 90 mg/m ² Nav: 20 mg/m ² L3: ABX: 100 mg/m ² Nav: 22,5 mg/m ² L4: ABX: 110 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² Nav: 25 mg/m ² L5: ABX: 125 mg/m ² qwk alle nivåer	Bryst-kreft, stadium IV	Fase II-studie, ukentlig ABX + Navelbin med eller uten G-CSF, brystkreft i stadium IV
4	ABX + Xeloda	ABX: 125 mg/m ² qwk x 2/3 Xeloda: 825 mg/m ² D1-14 q3wk	Meta- statisk bryst-kreft	Fase II, førstelinje-ABX + Xeloda, MBC-forsøk
5	ABX + antra-syklin		Meta- statisk bryst-kreft	Fase I/II-forsøk, ABX pluss Doxil for MBC pluss begrenset PK
6	ABX + gemcita-bin	ABX: 125 mg/m ² Gem: 1000 mg/m ² qwk x 2/3	Meta- statisk bryst-kreft	Randomisert fase II-forsøk med ukentlig nab (nano- partikkelalbuminbundet)- paklitaxel (nab-paklitaxel) i kombinasjon med gemci- tabin hos pasienter med HER2-negativ metastatisk brystkreft
7	ABX + lapati-nib		Meta- statisk bryst-kreft	Fase I/II, Abraxan + GW572016
8	ABX + lapati-nib	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 lapatinib: start ved 1000 mg/d x 2 dager	Meta- statisk bryst-kreft	Fase I-doseeskaler- ingsstudie av en 2 dagers oral lapatinibkjemosen- siviseringspuls gitt før

				ukentlig intravenøst Abraxan hos pasienter med fremskredne faste tumorer
9	ABX + FEC (+ Herceptin)	ABX: 220 mg/m ² q2wk x 6, etterfulgt av FEC: fire sykluser (+ Herceptin for HER2 + pts)	Bryst-kreft	Fase II-preoperativt forsøk av Abraxan, etterfulgt av FEC (+ Herceptin etter behov) ved brystkreft
10	ABX + karbo-platin + Avastin	ABX: 100 mg/m ² qwk D1, 8, 15 Karbo: AUC = 2 qwk D1, 8, 15 Avastin: 10 mg/m ² q2wk	Meta- statisk bryst-kreft (HER2-, ER-, PR-)	Fase II-sikkerhets- og tolererbarhetsstudie av Abraxan, Avastin og karbo- platin hos trippelnegative metastatiske brystkreft- pasienter
11	ABX + Avastin	ABX: 130 mg/m ² qwk + Avastin vs. ABX: 260 mg/m ² q2wk + Avastin vs. ABX: 260 mg/m ² q3wk + Avastin	Meta- statisk bryst-kreft	Tre armers fase II-forsøk hos førstelinje-HER2- negative MBC-pasienter
12	ABX + Avastin	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4 + Avastin	Meta- statisk bryst-kreft	Enkeltarmsstudie av Abraxan og Avastin ved førstelinje-MBS

13	ABX + Avastin	ABX + Avastin qwk vs. Taxol + Avastin qwkw	Meta- statisk bryst-kreft	Randomisert fase III-forsøk i førstelinje- og andrelinje- MBC med analyse av bio- logiske korrelater
14	ABX + Xeloda + lapati-nib		Meta- statisk bryst-kreft	Fase II-Abraxan i kombinasjon med Xeloda og lapatinib for metastatisk brystkreft
15	ABX + gemcita-bin	ABX: 3000 mg/m ² D1 q3wk Gem: 1250 mg/m ² D1, 8 q3wk	Meta- statisk bryst-kreft	Enkeltarms-fase II-studie av Abraxan og gemcitabin for førstelinje-MBC
16	ABX + RAD001		Frem- skredet bryst-kreft	Fase I/II-studie av Abraxan i kombinasjon med RAD001 hos pasienter med frem- skredet brystkreft
17	ABX + Sutent		Bryst-kreft	Fase I-studie av Abraxan i kombinasjon med Sutent
18	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin)	AC + G-CSF q2wk x 4, etterfulgt av ABX: 260 mg/m ² q2wk x 4 (+ Herceptin for HER2 + pts) qwk	Bryst-kreft- adjuvans	Abraxan i dosetett adjuvanskjemoterapi for brystkreft I, tidlig stadium
19	ABX + AC + G-CSF (+ Herceptin)	Dosetett AC + G-CSF, etterfulgt av ABX (+ Herceptin for HER2 + pts) qwk	Bryst-kreft- adjuvans	Fase II-pilotadjuvansforsøk med Abraxan ved brystkreft

20	ABX + AC	AC etterfulgt av ABX: 260 mg/m ² vs. AC etterfulgt av Taxol, Rx-lengde 16 uker	Bryst-kreft- adjuvans	Adjuvansdosetett forsøk for registrering
21	ABX + AC (+ G-CSF)	AC q2wk, etterfulgt av ABX: 260 mg/m ² + G- CSF q2wk, Rx-lengde 16 uker	Bryst-kreft- adjuvans	Fase II-dosetett pilotadjuvansstudie av Abraxan ved brystkreft
22	ABX + AC (+ Avastin)	Dosetett AC etterfulgt av ABX (+ Avastin i HER2 + pts)	Bryst-kreft- adjuvans	Pilotadjuvansbryst- kreftstudie
23	ABX + AC	AC etterfulgt av ABX, q2wk eller q3wk	Bryst-kreft- adjuvans	BIG-studie: dosetett vs. standard adjuvanskjemoterapi
24	ABX (ABI- 007) + AC + Neulasta	AC etterfulgt av ABX q2wk x 4	Bryst-kreft- adjuvans	Fase II-pilotstudie, evaluering av sikkerheten ved et dosetett regime - AC x 4 → ABI-007 x 4 Q 2/uker + Neulasta - gitt som adjuvanskjemoterapi av høyrisikokvinner med tidlig brystkreft

25	ABX + FEC (+ Herceptin)	ABX: 100 mg/m ² qwk x 12, etterfulgt av FU: 500 mg/m ² q3wk, epirubicin: 100 mg/m ² (med Herceptin) eller epirubicin: 75 mg/m ² (med Herceptin for HER2 + pts) syklofosamid: 500 mg/m ² q3wk	Lokalt fremskredet bryst-kreft-neoadjuvans	En fase II-studie av neoadjuvanskjemoterapi med sekvensvis ukentlig nanopartikkel-albuminbundet paklitaxel (Abraxan), etterfulgt av 5-fluoruracil, epirubicin, syklofosamid (FEC) ved lokalt fremskredet brystkreft
26	ABX + gemcita-bin + epirubicin	Forgrening 1: neoadjuvans: Gem: 2000 g/m ² , ABX: 175 mg/m ² , Epi 50 mg/m ² q2wk x 6, Forgrening 2: adjuvans: Gem: 2000 mg/m ² , ABX: 220 mg/m ² q2wk x 4	Bryst-kreft-neoadjuvans	Fase II-forsøk med dosetett neoadjuvans, gemcitabin, epirubicin, ABI-007 (GEA) ved lokalt fremskredet eller inflammatorisk brystkreft
27	ABX + Herceptin	ABX: 260 mg/m ² q2wk + Herceptin etterfulgt av Navelbin + Herceptin	Bryst-kreft-neoadjuvans	Fase II-multisenterstudie av neoadjuvans
28	ABX + karbo-platin (+ Herceptin) + AC	TAC vs. AC, etterfulgt av ABX + karbo vs. AC, etterfulgt av ABX + karbo + Herceptin	Bryst-kreft-neoadjuvans	3-armet randomisert dosetett fase II-forsøk ved neoadjuvanskjemoterapi hos pasienter med brystkreft

29	ABX + kape-citabin	ABX: 260 mg/m ² q3wk x 4 Xeloda 850 mg/m ² D1- 14 g3wk x 4	Bryst-kreft- neoadju- vans	Fase II-neoadjuvansforsøk av Abraxan og kapecitabin ved lokalt fremskredet brystkreft
30	ABX + karbo-platin (+ Avastin)	ABX qwk karbo qwk + Avastin ved HER2 + pts	Bryst-kreft- neoadju- vans	Fase I/II-forsøk med neoadjuvanskjemoterapi (NCT) med ukentlig nano- partikkelpaklitaxel (ABI- 007, Abraxan) i kombinasjon med karboplatin og Avastin i kliniske stadier I-III
31	ABX + karbo-platin (+ Her- ceptin + Avastin)	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 karbo: AUC = 5 + Herceptin + Avastin, 4- ukers syklus x 6	Bryst-kreft- neoadju- vans	Fase II-studie av ukentlig bevacizumab administrert sammen med ukentlig trastuzumab, ABI-007 og karboplatin som preoperativ terapi ved HER2-neu- genamplifiserte brystkrefttumorer
32	ABX + lapa- tinib	ABX: 260 mg/m ² q3wk lapatinib: 1000 mg/dag	Bryst-kreft- neoadju- vans	Pilotneoadjuvans-forsøk med kombinasjon av ABI- 007 (Abraxan) og GW- 572016 (lapatinib)
33	ABX + kape-citabin	ABX: 200 mg/m ² q3wk x 4 Xeloda: 1000 mg/m ² D1-14 g3wk x 4	Bryst-kreft- neoadju- vans	Fase II-neoadjuvansforsøk med Abraxan og kapecita- bin ved lokalt fremskredet brystkreft
34	ABX + Avastin + AC (+ G- CSF)	ABX qwk ± Avastin, etterfulgt av A qwk + C daglig vs. Taxol qwk ± Avastin, etterfulgt av A qwk + C daglig	Bryst-kreft- neoadju- vans	Fase III-forsøk med paklitaxel vs. Abraxan med eller uten Avastin i kombinasjon med doksorubicin og syklofosamid pluss G-CSF

35	ABX + AC	ABX etterfulgt av AC	Bryst-kreft-neoadjuvans	Fase II-neoadjuvansforsøk med gen-ekspresjonsanalyser
36	ABX + karboplatin + Avastin	ABX: 300 mg/m ² q3wk karbo: AUC = 6 q3wk Avastin: 15 mg/kg, fire sykluser	Første-linje-frem-skredet NSCLC	Et åpen-"label"-fase II-forsøk med Abraxan, karboplatin og Avastin på pasienter med fremskredet ikke-skjellcelle-ikke-småcellelungekreft
37	ABX + karbo-platin	L1: ABX: 225 mg/m ² L2: ABX: 260 mg/m ² L3: ABX: 300 mg/m ² grupper 1-4: ABX q3wk grupper 5-7: ABX, ukentlig gruppe 8: 75 ytterligere pasienter karbofiksert ved AUC = 6 q3wk	Frem-skredet NSCLC	Fase II-toksistetspilotstudie av Abraxan og karboplatin ved fremskredet ikke-småcellelungekreft
38	ABX + karbo-platin	karbo: AUC = 6 + ABX vs. karbo: AUC = 6 + Taxol: 225 mg/m ²	Første-linje-NSCLC	Fase III-registrering - NSCLC-førstelinjeterapi

39	ABX + karbo-platin	ABX: 100 mg/m ² d1, 8, 15 karbo: AUC = 6 q4wk, endring: ABX: 125 mg/m ² D1, 8, 15	Første- linje-NSCLC	Fase II-forsøk med ukentlig Abraxan pluss karboplatin i førstelinje-NSCLC
40	ABX + karbo-platin + Avastin	Ukentlig	NSCLC	
41	ABX + karbo-platin	Forgrening 1: ABX: 100, 125, 150 mg/m ² D1, 8, 15 q4wk, forgrening 2: ABX 220, 260, 300, 340 mg/m ² q3wk, forgrening 3: ABX 100, 125, 150 mg/m ² D1, 8 karbo: AUC = 6 i alle forgreninger	Frem- skredet fast ondartet tumor i lunge	Fase I-forsøk med karboplatin og Abraxan på en ukentlig og 3-ukentlig plan for pasienter med fremskredne faste ond- artede tumorer
42	ABX + gemcita-bin eller ABX + Avastin		NSCLC	Abraxan i kombinasjon med gemcitabin eller Avastin
43	ABX + gemcita-bin		NSCLC	Fase I-forsøk med Abraxan i kombinasjon med gemcitabin
44	ABX + karbo-platin + Avastin	ABX: 225, 260, 300 mg/m ² karbo: AUC = 6 q3wk + Avastin	Lunge-kreft	Fase I/II-studie av Abraxan og karboplatin AUC 6, pluss Avastin (standard 3 + 3 fase I-design; PhII: 40 pts)
45	ABX + Alimta	ABX: 220, 260, 300 mg/m ² q3wk pemtrexed: 500 mg q3wk	Lunge-kreft	Fase I/II-studie av Abraxan + Alimta for andrelinje- NSCLC
46	ABX + cis- platin		Lunge-kreft	Fase I/II-forsøk med Abraxan pluss cisplatin ved fremskredet NSCLC

47	ABX + Navelbin + cis-platin		Lunge-kreft	Fase I/II-studie av Abraxan, Navelbin og cisplatin for behandling av fremskredet NSCLC
48	ABX + karbo-platin	ABX: 300 mg/m ² q3wk karbo: AUC = 6 q3wk	SCLC	Fase II-forsøk med Abraxan og karboplatin ved små- cellelungekreft i omfattende stadium
49	ABX + karbo-platin	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 karbo: AUC = 6	Egg-stokk- kreft	Et fase II-forsøk med Abraxan + karboplatin ved tilbakevendende eggstokkreft
50	ABX + karbo-platin	ABX: qwk ABX: q3w karbo: AUC = 6 begge forgreninger	Egg-stokk- kreft	Fase I-studie av Abraxan pluss karboplatin for behandling av fremskredet eggstokkreft
51	ABX + karbo-platin	ABX: TBD med ABI- CA034 vs. Taxol 175 mg/m ² karbo: AUC = 6 i begge forgreninger	Egg-stokk- kreft	Første linje, optimalt "debulket", registreringsforsøk. Karbo AUC 6 + ABX vs. karbo + Taxol, 175 mg/m ² . Slutt- punkt: tilbakefallsfri over- levelse, overlevelse

52	ABX + Avastin	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 Avastin: 10 mg/m ² q2wk	Egg-stokk- kreft	Fase II-studie av bevacizumab med Abraxan hos pasienter med tilbake- vendende platinaresistent, primært epiteleggstokk- eller primært peri- tonealkarsinom
53	ABX + 5-FU + cisplatin	ABX: D1 5-FU: 750 mg/m ² CIV x 5 cisplatin: 75 mg/m ² D1 etterfulgt av XRT/kirurgi	Hode- og hals-kreft	Ikke fjernbar, lokalisert hode- og halskreft, fase II, Abraxan i kombinasjon med 5-FU og cisplatin
54	ABX + 5-FU	5-FU: 750 mg/m ² CIV x	Hode- og	Ikke fjernbar, lokalisert

	+ cis-platin	5 cisplatin: 75 mg/m ² D1 ± ABX D1, etterfulgt av XRT/kirurgi	hals-kreft	hode- og halskreft, fase III, 5-FU og cisplatin med eller uten Abraxan
55	ABX + cetuxi-mab		Hode- og hals-kreft	Fase II-multisenterforsøk med Abraxan i kombinasjon med cetuximab i førstelinje- behandling av lokalt fremskredet eller metastatisk hode- og halskreft
56	ABX + rapa-mycin	ABX: 100 mg/m ² qwk rapamycin: 5-40 mg doseeskalerting	Faste tumorer	Fase I-studie av rapamycin i kombinasjon med Abraxan ved fremskredne faste tumorer

57	ABX + satra-platin		Faste tumorer	Fase I-forsøk med Abraxan og satraplatin
58	ABX + gemcita-bin	ABX: 180, 220, 260, 300, 340 mg/m ² q3wk gemcitabin: 1000 mg/m ² D1 og D8	Frem- skredne faste tumorer	Fase I-forsøk med Abraxan i kombinasjon med gemcitabin
59	ABX + gefiti-nib	ABX: 100 mg/m ² qwk x 3/4 gefitinib, start ved 1000 mg/d x 2	Frem- skredne faste tumorer	Fase I-doseeskaler- ingsstudie av gefiti- nibkjemosensitivi- seringspuls gitt før ukentlig Abraxan
60	ABX + Avastin		Meta- statisk melanom	Fase II-studie av Abraxan og Avastin ved metastatisk melanom
61	ABX + Avastin		Melanom	Abraxan og Avastin som terapi for pasienter med ondartet melanom
62	ABX + karbo-platin		Meta- statisk melanom	Fase II-studie av Abraxan og karboplatin ved meta- statisk melanom
63	ABX + sore- fenib + karbo-platin	ABX: qwk sorafenib: D2-19 karbo: AUC = 6 D1	Meta- statisk melanom	Fase II-studie av Abraxan i kombinasjon med karbo- platin og sorafenib ved metastatisk melanom

64	ABX + kape-citabin		Meta-statisk kolo-rektal-kreft (etter mislyk-ket oksali-platin-terapi og irinotekan-basert terapi	Fase II-forsøk med Abraxan i kombinasjon med Xeloda for tidligere behandlet pasient med fremskredet eller metastatisk kolorektal-kreft
65	ABX + gemcita-bin	Ukentlig	Pankre-atisk kreft	Fase I-studie av Abraxan i kombinasjon med gemcitabin ved bukspytt-kjertelkreft
66	ABX + gemcita-bin	ABX + Gem vs. Gem	Pankre-atisk kreft	Fase III-registreringsforsøk ved bukspyttkjertelkreft
67	ABX + antiangio-gene midler			Abraxan kombinert med antiangiogene midler, f.eks. Avastin
68	ABX + protea-som-inhibi-torer			Abraxan kombinert med proteasominhibitorer, f.eks. Velcade
69	ABX + EGFR-inhibi-torer			Abraxan kombinert med EGFR-inhibitorer, f.eks. Tarceva

Slik det er brukt i her (f.eks. i tabell 1), henviser ABX til Abraxan; GW572016 henviser til lapatinib; Xel henviser til kapecitabin eller Xeloda; bevacizumab er også kjent som Avastin; trastuzumab er også kjent som Herceptin; pemetrexed er også kjent som Alimta; cetuximab er også kjent som Erbitux; gefitinib er også kjent som Iressa; FEC henviser til en kombinasjon av 5-fluoruracil, epirubicin og syklofosamid; AC henviser til en kombinasjon av Adriamycin pluss syklofosamid; TAC henviser til et FDA-godkjent adjuvansbrystkreftregime; RAD001 henviser til et derivat av rapamycin; NSCLC henviser til ikke-småcellet lungekreft; og SCLC henviser til småcellet lungekreft.

Slik det er brukt her (f.eks. i tabell 1), henviser AUC til areal under kurve; q4wk henviser til en dose hver 4. uke; q3wk henviser til en dose hver 3. uke; q2wk henviser til en dose annenhver uke; qwk henviser til en ukentlig dose; qwk x 3/4 henviser til ukentlig dose i 3 uker med den fjerde uten; qwk x 2/3 henviser til en ukentlig dose i 2 uker med den tredje uten.

Kombinasjonsbehandling med strålebehandling og kirurgi

Ved et annet aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandling av proliferativ sykdom (slik som kreft) som omfatter en første behandling omfattende administrering av et taxan (særlig nanopartikler som omfatter et taxan) og et bærerprotein, og en andre behandling som omfatter stråling og/eller kirurgi.

Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten: a) en første behandling som omfatter å administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende en effektiv mengde av et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); og b) en andre behandling som omfatter strålebehandling, kirurgi eller kombinasjoner derav. Ved noen variasjoner er taxanet belagt med bærerproteinet (slik som albumin). Ved noen variasjoner er den andre behandlingen strålebehandling. Ved noen variasjoner er den andre behandlingen kirurgi.

Ved noen variasjoner omfatter fremgangsmåten: a) en første behandling som omfatter å administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin; og b) en andre behandling som omfatter strålebehandling, kirurgi eller kombinasjoner derav. Ved noen variasjoner er den andre behandlingen strålebehandling. Ved noen variasjoner er den andre behandlingen kirurgi. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet av paklitaxel og albumin i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom albuminet og paklitaxel i preparatet ca. 18:1 eller lavere, slik som ca. 9:1 eller lavere. Ved noen variasjoner er paklitaxelet belagt med albumin. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og preparatet av paklitaxel og albumin er i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og paklitaxelet er belagt med albumin. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet Abraxan.

Administreringen av nanopartikkelpreparatet kan være før strålingen og/eller kirurgien, etter strålingen og/eller kirurgien, eller side om side med strålingen og/eller kirurgien. For eksempel kan administreringen av nanopartikkelpreparatet være før eller følge etter strålebehandlingen og/eller kirurgibehandlingen med intervaller som strekker seg fra

minutter til uker. Ved noen variasjoner er tidsrommet mellom den første og den andre behandlingen slik at taxanet og strålingen/kirurgien fortsatt vil være i stand til å utøve en fordelaktig kombinert effekt på cellen. Taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet kan f.eks. administreres mindre enn ca. hva som helst av 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 og 120 timer før strålingen og/eller kirurgien. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet mindre enn ca. 9 timer før strålingen og/eller kirurgien. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet mindre enn ca. hva som helst av 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 og 10 dager før strålingen/kirurgien. Ved noen variasjoner administreres taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet mindre enn ca. hva som helst av 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108 og 120 timer etter strålingen og/eller kirurgien. Ved noen variasjoner kan det være ønskelig å forlenge tidsrommet for behandlingen betydelig, hvor det forløper flere dager til flere uker mellom de to behandlingene.

Stråling som det er tenkt på her, omfatter f.eks. γ -stråler, røntgenstråler (ekstern stråle) og den direkte avlevering av radioisotoper til tumorceller. Andre former for DNA-skadende faktorer er det også tenkt på, slik som mikrobølger, og UV-stråling er det også tenkt på. Stråling kan gis i en enkeltdose eller i en serie av små doser i en doseoppdelt plan. Mengden av stråling som det er tenkt på her, varierer fra ca. 1 til ca. 100 Gy, inkludert f.eks. ca. 5 til ca. 80, ca. 10 til ca. 50 Gy eller ca. 10 Gy. Den totale dosen kan appliseres i et fraksjonert regime. Regimet kan f.eks. omfatte fraksjonerte individuelle doser på 2 Gy. Doseområder for radioisotoper varierer bredt, og avhenger av halveringstiden til isotopen og styrken og typen til emittert stråling.

Når strålingen omfatter bruk av radioaktive isotoper, kan isotopen være konjugert til et målmiddel, slik som et terapeutisk antistoff, som bærer radionuklidet til målvevet. Egnede radioaktive isotoper omfatter, men er ikke begrenset til, astatin²¹¹, ¹⁴karbon, ⁵¹krom, ³⁶klor, ⁵⁷jern, ⁵⁸kobolt, kopper⁶⁷, ¹⁵²Eu, gallium⁶⁷, ³hydrogen, jod¹²³, jod¹³¹, indium¹¹¹, ⁵⁹ion, ³²fosfor, rhenium¹⁸⁶, ⁷⁵selenium, ³⁵svovel, teknetium^{99m} og/eller yttrium⁹⁰.

Ved noen variasjoner appliseres tilstrekkelig stråling til individet til at reduksjon av den normale dosen av taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet som er påkrevd for å bevirke den samme graden av behandling med minst ca. hva som helst av 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % og 90 % eller mer, kan reduseres. Ved noen variasjoner administreres tilstrekkelig taxan i nanopartikkelpreparatet til at den normale dosen av strålingen som er nødvendig for å bevirke den samme graden av behandling med minst ca. hva som helst av 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % og 90 % eller mer, kan reduseres. Ved noen variasjoner reduseres dosen av både taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet og strålingen sammenlignet med den tilsvarende normale dosen av hver når de brukes alene.

Ved noen variasjoner gir kombinasjonen av administrering av nanopartikkelpreparatet og strålebehandlingen supraadditiv effekt. Ved noen variasjoner administreres taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet én gang ved dosen på 90 mg/kg, og strålingen appliseres fem ganger ved 80 Gy daglig.

5 Kirurgi beskrevet her, omfatter reseksjon hvor alt av eller del av kreftvev fjernes fysisk og/eller ødelegges. Tumorreseksjon henviser til fysisk fjerning av minst en del av en tumor. I tillegg til tumorreseksjon omfatter behandling ved hjelp av kirurgi laserkirurgi, kryokirurgi, elektrokirurgi og mikropikalt regulert kirurgi (Mohs kirurgi). Fjerning ved overflatekirurgi av førkrefttillstander eller normale vev er også omfattet.

10 Strålebehandlingen og/eller kirurgien kan utføres i tillegg til administreringen av kjemoterapeutiske midler. For eksempel kan individet først administreres med et taxanholdig nanopartikkelpreparat og minst ett annet kjemoterapeutisk middel, og deretter underkastes strålebehandling og/eller kirurgi. Alternativt kan individet først behandles med strålebehandling og/eller kirurgi, som så etterfølges av administreringen av et
15 nanopartikkelpreparat og minst ett annet kjemoterapeutisk middel. Andre kombinasjoner er også omfattet.

Administrering av nanopartikkelpreparater beskrevet ovenfor sammen med administrering av et kjemoterapeutisk middel er like anvendelig som dem i sammenheng med strålebehandling og/eller kirurgi.

20 Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet av taxanet og/eller det kjemoterapeutiske midlet sammen med stråling i henhold til hvilket som helst av doseringsregimene beskrevet i tabell 2.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle NSCLC hos et individ, som omfatter: a) en første behandling som omfatter å administrere til
25 individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en andre behandling som omfatter stråling som angitt radene 1-5 i tabell 2. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 1-5 i tabell 2.

30 Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle hode- og halskreft hos et individ, som omfatter: a) en første behandling som omfatter å administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en andre behandling som omfatter stråling som angitt i radene 6-9 i tabell 2. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet
35 og det kjemoterapeutiske midlet være hvilket som helst av doseringsregimene som er angitt i radene 6-9 i tabell 2.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle bukspyttkjertelkreft hos et individ, som omfatter: a) en første behandling som omfatter å

administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en andre behandling som omfatter stråling som er angitt i rad 10 i tabell 2. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det kjemoterapeutiske midlet være doseringsregimene som er angitt i rad 10 i tabell 2.

5 Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle ondartet magekreft hos et individ, som omfatter: a) en første behandling som omfatter å administrere til individet et preparat som omfatter nanopartikler omfattende taxan (slik som paklitaxel) og et albumin; og b) en andre behandling som omfatter stråling som angitt i rad 11 i tabell 2. Ved noen variasjoner kan administreringen av nanopartikkelpreparatet og det 10 kjemoterapeutiske midlet være doseringsregimene som er angitt i rad 1 i tabell 2.

Tabell 2

Rad nr.	Kombinasjon	Regime/dosering	Studie-terapi-type	Protokolltittel
1	ABX + stråling		NSCLC	Fase I/II-forsøk med Abraxan kombinert med stråling
2	ABX + karboplatin + stråling		NSCLC	Fase I/II-forsøk med Abraxan og karboplatin kombinert med stråling

3	ABX + karbo-platin + stråling	én syklus ABX/karboinduksjon, etterfulgt av to eller tre ganger ukentlig puls- ABX + stråling	NSCLC	Fase II-kjemostråling i NSCLC
4	ABX + karbo-platin + stråling		NSCLC	Abraxan-/karboplatin- induksjon, etterfulgt av Abraxan + stråling i stadium III A&B PS2- NSCLC-pasienter
5	ABX + karbo-platin + stråling	ABX, qwk + karbo + stråling, etterfulgt av ABX g3wk + karbo	NSCLC	Fase II-studie
6	ABX + stråling		Hode- og hals-kreft	Abraxan som et radiosensitiviseringsmiddel ved hode- og halskreft
7	ABX + cetuxi-mab + stråling		Hode- og hals-kreft	Fase I/II-Abraxan i kombinasjon med cetuximab og stråling
8	ABX + karbo-platin + 5-FU + hydroksy-urea + stråling	Induksjon: ABX 135 mg/m ² qwk + karbo: AUC = 2, etterfulgt av samtidig kjemostråling: ABX: 100 mg/m ² 5-FU: 600 mg/m ² hydroksyurea: 5000 mg BID	Hode- og hals-kreft	Fase I/II-studie av induksjonskemoterapi med Abraxan og karboplatin, etterfulgt av ledsagende fluoruracil, hydroksyurea, Abraxan og IMRT for lokalt fremskredne hode- og halskreftformer

9	ABX + karbo-platin + Erbitux + stråling	ABX: 20-50 mg/m ² qwk x 7, dose- eskalering, Erbitux: 400 mg/m ² dag 7, 250 mg/m ² qwk x 7 karbo: AUC = 1,5 qwk x 7, IMRT	Lokalt frem- skredet hode- og hals-kreft	Fase I-forsøk med Abraxan i kombinasjon med karbo- platin, cetuximab og IMRT ved lokalt fremskredet skjellcellekreft i hodet og halsen
10	ABX + gemcita-bin + stråling	qwk	Buk-spytt- kjertel-kreft	Et randomisert fase II- forsøk med ukentlig gemcitabin, Abraxan og ekstern stråling for lokalt fremskredet bukspytt- kjertelkreft
11	ABX + cis- platin + stråling		Ond-artede mage-kreft- former	Fase I/II-kombinasjon av Abraxan/cisplatin og stråling for pasienter med bortskårne ondartede mage-/GEJ-kreftformer

Ved noen variasjoner tilveiebringer oppfinnelsen farmasøytiske preparater som
omfatter nanopartikler omfattende et taxan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein (slik
som albumin) for anvendelse ved behandlingen av en proliferativ sykdom (slik som kreft),
hvor anvendelsen omfatter en andre behandling som omfatter strålebehandling, kirurgi eller
kombinasjoner derav.

Metronomisk terapi

Oppfinnelsen tilveiebringer også metronomisk terapiregime. Det er tilveiebrakt
en fremgangsmåte for å administrere til et individ et preparat som omfatter nanopartikler
omfattende et taxan (slik som paklitaxel, docetaxel eller ortataxel) og et bærerprotein (slik
som albumin) basert på et metronomisk doseringsregime. Fremgangsmåtene er anvendbare
på behandlingsmetoder, forsinkelse av utvikling og andre kliniske settinger og
konfigurasjoner beskrevet her. Ved noen variasjoner er f.eks. fremgangsmåtene anvendbare
til behandling av proliferative sykdommer (slik som kreft).

"Metronomisk doseringsregime" henviser, slik det er brukt her, til hyppig
administrering av taxan uten langvarige avbrudd ved en dose under den etablerte maksimalt
tolererte dose via en tradisjonell plan med avbrudd (heretter også henvist til som en

"standard MTD-plan" eller et "standard MTD-regime"). Ved metronomisk dosering kan den samme lavere eller høyere kumulative dosen over et visst tidsrom, som ville bli administrert via en standard MTD-plan, til sist bli administrert. I noen tilfeller oppnås dette ved å forlenge tidsrammen og/eller hyppigheten hvorunder doseringsregimet utføres mens mengden som administreres ved hver dose, reduseres. Generelt tolereres taxanet administrert via det metronomiske doseringsregimet ifølge den foreliggende oppfinnelse bedre av individet. Metronomisk dosering kan også henvises til som opprettholdelsesdosering eller kronisk dosering.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av den maksimalt tolererte dose ved å følge et tradisjonelt doseringsregime. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin, hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av den maksimalt tolererte dose ved å følge et tradisjonelt doseringsregime.

Ved noen variasjoner er doseringen av taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet pr. administrering mindre enn ca. hva som helst av 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 18 %, 20 %, 22 %, 24 % og 25 % av MTD for det samme taxanet (slik som paklitaxel) i den samme formuleringen ved å følge en bestemt tradisjonell doseringsplan. Tradisjonell doseringsplan henviser til doseringsplanen som er fastlagt generelt i en klinisk setting. For eksempel er den tradisjonelle doseringsplanen for Abraxan en 3-ukentlig tidsplan, det vil si administrering av preparatet hver 3. uke.

Ved noen variasjoner er doseringen av taxanet (slik som paklitaxel) pr. administrering mellom ca. 0,25 % og ca. 25 % av den tilsvarende MTD-verdi, inkludert f.eks. hva som helst av ca. 0,25 % til ca. 20 %, ca. 0,25 % til ca. 15 %, ca. 0,25 % til ca. 10 %, ca. 0,25 % til ca. 20 % og ca. 0,25 % til ca. 25 % av den tilsvarende MTD-verdi. MTD-verdien for et taxan ved å følge en tradisjonell doseringsplan, er kjent eller kan lett bestemmes av en person med fagkunnskaper på området. For eksempel er MTD-verdien når Abraxan administreres ved å følge en tradisjonell 3-ukentlig doseringsplan, ca. 300 mg/m².

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av

taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m². Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin, hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m².

Ved noen variasjoner er dosen av taxanet (slik som paklitaxel) ved hver administrering mindre enn ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25 og 30 mg/m². For eksempel kan dosen av taxanet (slik som paklitaxel) variere fra ca. 0,25 mg/m² til ca. 30 mg/m², ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m², ca. 0,25 mg/m² til ca. 15 mg/m², ca. 0,25 mg/m² til ca. 10 mg/m² og ca. 0,25 mg/m² til ca. 5 mg/m².

Doseringshyppighet for taxanet (slik som paklitaxel) i nanopartikkelpreparatet omfatter, men er ikke begrenset til, minst ca. hva som helst av én gang i uken, to ganger i uken, tre ganger i uken, fire ganger i uken, fem ganger i uken, seks ganger i uken eller daglig. Vanligvis er intervallet mellom hver administrering mindre enn ca. 1 uke, slik som mindre enn ca. hva som helst av 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager og 1 dag. Ved noen variasjoner er intervallet mellom hver administrering konstant. For eksempel kan administreringen utføres daglig, annenhver dag, hver 3. dag, hver 4. dag, hver 5. dag eller ukentlig. Ved noen variasjoner kan administreringen utføres to ganger daglig, tre ganger daglig eller hyppigere.

De metronomiske doseringsregimene som er beskrevet her, kan forlenges over et langvarig tidsrom, slik som fra ca. 1 måned til ca. 3 år. For eksempel kan doseringsregimet forlenges over et tidsrom på hva som helst av ca. 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 og 36 måneder. Generelt er det ingen avbrudd i doseringsplanen.

Den kumulative dosen av taxanet (slik som paklitaxel) administrert ved hjelp av det metronomiske regimet, kan være høyere enn den av taxanet administrert i henhold til en standard MTD-doseringsplan over det samme tidsrommet. Ved noen variasjoner er den kumulative dosen av taxanet administrert ved hjelp av det metronomiske regimet, lik med eller lavere enn den av taxanet administrert i henhold til en standard MTD-doseringsplan over det samme tidsrommet.

Det skal forstås at den beskrivelsen som er tilveiebrakt her, er kun for eksempler, og at metronomisk doseringsregime rutinemessig kan utformes i overensstemmelse med den beskrivelsen som er tilveiebrakt her og basert på den individuelle standard MTF-planen, og at det metronomiske doseringsregimet som brukes i disse forsøkene, kun tjener som ett eksempel på mulige endringer i doseringsintervall og -varighet som gjøres i en standard MTF-plan for å komme frem til et optimalt metronomisk doseringsregime.

Det metronomiske doseringsregimet som er beskrevet her, kan brukes alene som behandling av en proliferativ sykdom, eller utføres i en kombinasjonsbehandlingssammenheng, slik som kombinasjonsbehandlingene beskrevet her. Ved noen variasjoner kan det metronomiske behandlingsdoseringsregimet brukes i kombinasjon eller sammen med andre etablerte behandlinger administrert via standard MTD-regimer. Med "kombinasjon eller sammen med" er det ment at det metronomiske doseringsregimet ifølge den foreliggende oppfinnelse utføres enten samtidig med standard-MTD-regimet ifølge etablerte behandlinger eller mellom forløp av induksjonsterapi for å forlenge fordelene som tilføres individet ved hjelp av induksjonsterapien, idet hensikten er å fortsette å hemme tumorvekst samtidig som individets helse eller individets evne til å tåle det neste forløpet av induksjonsterapi ikke kompromitteres urimelig. For eksempel kan et metronomisk doseringsregime tas i bruk etter et innledende kortvarig forløp av MTD-kjemoterapi.

Nanopartikkelpreparatene administrert basert på det metronomiske doseringsregimet som er beskrevet her, kan administreres til et individ (slik som et menneske) via forskjellige veier, slik som parenteralt, inkludert intravenøst, intraarterielt, intrapulmonalt, oralt, ved inhalasjon, intravesikulært, intramuskulært, intratrakealt, subkuttant, intraokulært, intratekalt eller transdermalt. Nanopartikkelpreparatet kan f.eks. administreres ved inhalasjon for å behandle tilstander i åndedrettskanalen. Preparatet kan brukes til å behandle åndedrettstilstander, slik som lungefibrose, broncheolitis obliterans, lungekreft, bronkoalveolært karsinom og lignende. Ved noen variasjoner administreres nanopartikkelpreparatet oralt.

Noen forskjellige eksempler på variasjoner er gitt nedenfor.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av den maksimalt tolererte dose når et tradisjonelt doseringsregime følges. Ved noen variasjoner er taxanet belagt med bærerproteinet (slik som albumin). Ved noen variasjoner er dosen av taxanet pr. administrering mindre enn ca. hva som helst av 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 18 %, 20 %, 22 %, 24 % og 25 % av den maksimalt tolererte dose. Ved noen variasjoner administreres taxanet ved minst ca. hva som helst av 1 x, 2 x, 3 x, 4 x, 5 x, 6 x, 7 x (det vil si daglig) ukentlig. Ved noen variasjoner er intervallene mellom hver administrering mindre enn ca. hva som helst av 7 dager, 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager og 1 dag. Ved noen variasjoner administreres taxanet over et tidsrom på minst ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 og 36 måneder.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin, hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 % til ca. 25 % av den maksimalt tolererte dose ved å følge et tradisjonelt doseringsregime. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet av paklitaxel og albumin i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom albuminet og paklitaxel i preparatet ca. 18:1 eller lavere, slik som ca. 9:1 eller lavere. Ved noen variasjoner er paklitaxelet belagt med albumin. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og preparatet av paklitaxel og albumin er i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og paklitaxelet er belagt med albumin. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet Abraxan.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m². Ved noen variasjoner er taxanet belagt med bærerproteinet (slik som albumin). Ved noen variasjoner er dosen av taxanet pr. administrering mindre enn ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22 og 25 mg/m². Ved noen variasjoner administreres taxanet i det minste ca. hva som helst av 1 x, 2 x, 3 x, 4 x, 5 x, 6 x, 7 x (det vil si daglig) ukentlig. Ved noen variasjoner er intervallene mellom hver administrering mindre enn ca. hva som helst av 7 dager, 6 dager, 5 dager, 4 dager, 3 dager, 2 dager og 1 dag. Ved noen variasjoner administreres taxanet over et tidsrom på minst ca. hva som helst av 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 og 36 måneder.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin, hvor nanopartikkelpreparatet administreres over et tidsrom på minst 1 måned, hvor intervallet mellom hver administrering ikke er mer enn ca. 1 uke, og hvor dosen av taxanet ved hver administrering er ca. 0,25 mg/m² til ca. 25 mg/m². Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet av paklitaxel og albumin i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner er

vektforholdet mellom albuminet og paklitaxel i preparatet ca. 18:1 eller mindre, slik som ca. 9:1 eller mindre. Ved noen variasjoner er paklitaxelet belagt med albumin. Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og preparatet av paklitaxel og albumin er i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktivt middel (slik som Cremophor). Ved noen variasjoner har nanopartiklene av paklitaxel og albumin en gjennomsnittlig diameter som ikke er større enn ca. 200 nm, og paklitaxelet er belagt med albumin. Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet Abraxan.

Ved noen variasjoner administreres Abraxan (eller andre nanopartikkelpreparater av paklitaxel og albumin) ved dosen på ca. 3 mg/kg til ca. 10 mg/kg daglig. Ved noen variasjoner administreres Abraxan ved dosen på ca. 6 mg/kg til ca. 10 mg/kg daglig. Ved noen variasjoner administreres Abraxan ved dosen på ca. 6 mg/kg daglig. Ved noen variasjoner administreres Abraxan ved dosen på ca. 3 mg/kg daglig.

Oppfinnelsen tilveiebringer også preparater for anvendelse i det metronomiske regimet eller de metronomiske regimene beskrevet her. Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin), hvor preparatet administreres til et individ via et metronomisk doseringsregime, slik som doseringsregimet beskrevet her.

Andre aspekter av oppfinnelsen

Ved andre aspekter er det tilveiebrakt fremgangsmåter for behandling av proliferative sykdommer, som omfatter å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan (inkludert paklitaxel, docetaxel eller ortataxel) og et bærerprotein (slik som albumin). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle kreft, som omfatter å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende ortataxel og et bærerprotein (slik som albumin).

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt fremgangsmåter for behandling av proliferative sykdommer, som omfatter å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et tiokolchicin eller dets derivat (slik som dimert tiokolchicin) og et bærerprotein (slik som albumin). Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle kreft, som omfatter å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende dimere kolchiciner og et bærerprotein (slik som albumin). Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet hva som helst av (og ved noen variasjoner valgt fra gruppen bestående av) Nab-5404, Nab-5800 og Nab-5801.

Ved noen variasjoner er det tilveiebrakt en fremgangsmåte for å behandle kreft, som omfatter å administrere et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel, hvor nanopartikkelpreparatet administreres i henhold til hvilket som helst av

doseringsregimene beskrevet i tabell 3. Ved noen variasjoner er kreften en taxanmotstandsdyktig metastatisk brystkreft.

Tabell 3

Rad nr.	Kombinasjon	Regime/dosering	Studie-terapi-type	Protokolltittel
1	ABX alene	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	Meta-statisk bryst-kreft	Fase II-studie med ukentlig Abraxan-behandling hos taxanmotstands-dyktige MBC-pasienter
2	ABX alene	Forgrening 1: ABX 130 mg/m ² qwk forgrening 2: ABX 260 mg/m ² q2wk forgrening 3: ABX 260 mg/m ² q3wk	Meta-statisk bryst-kreft	3-armet fase II-forsøk hos førstelinje-HER2-MBC-pasienter
3	ABX alene (capxol)	ABX: 260 mg/m ² q3wk vs. Taxol: 175 mg/m ² q3wk	Meta-statisk bryst-kreft	Fase II-kontrollert, randomisert, åpen-"label"-studie for å evaluere virkningsfullheten og sikkerheten av capxol (et Cremophor-fritt nanopartikkelpakli-taxel) og Cremophor-formulert paklitaxel-injeksjon hos pasient med metastatisk brystkreft
4	ABX alene	Forgrening 1: ABX ukentlig forgrening 2: ABX q3wk forgrening 3: Taxol ukentlig	Meta-statisk bryst-kreft	3-armet fase II-forsøk hos førstelinje og andrelinje-MBC, med biologisk korrelasjonsanalyse
5	ABX alene	ABX: 300 mg/m ² q3wk	Trinn IIA, IIB, IIIA, IIIB og IV av bryst-kreft	Fase II-forsøk med neoadjuvanskjemo-terapi (NCT) med nanopartikkelpakli-taxel (ABI-007, Abraxan) hos kvinner med kliniske stadier

				IIA, IIB, IIIA, IIIB og IV (med intakte primære) av brystkreftformer
6	ABX alene	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	Første- linje-frem- skredet NSCLC	Fase I/II-studie av Abraxan-monoterapi ved førstelinje- fremskredet NSCLC
7	ABX alene	ABX: 260 mg/m ² q3wk	Første- linje-NSCLC	Fase II-ABX -mono ved førstelinje-NSCLC
8	ABX alene	Forgrening 1: ABX q3wk forgrening 2: ABX qwk Doser TBD	Andre-linje- NSCLC	Fase II-studie av Abraxan- monoterapi ved andrelinje- NSCLC
9	ABX alene	ABX: 100 mg/m ² qwk vs. ABX: 260 mg/m ² q3wk	Prostata-kreft	Randomisert fase II-studie av Abraxan ukentlig vs. hver 3. uke ved frontlinje- HRP
10	ABX alene	ABX qwk	Prostata-kreft	Fase II-Abraxan ved førstelinje-prostatakraft
11	ABX alene	ABX: 150 mg/m ² qwk x 3/4 for to sykluser	Prostata-kreft	Fase II-neoadjuvanssstudie
12	ABX alene	ABX: 100 mg/m ² qwk (ingen avbrudd)	Prostata-kreft	Fase II-Abraxan, 100 mg ukentlig uten noen avbrudd
13	ABX alene	ABX: 100 mg/m ² (tidligere behandlet) ABX: 150 mg/m ² (ubehandlet) qwk x 3/4	Ondartet melanom	Fase II hos tidligere behandlede og ubehandlede metastatiske melanompasienter
14	ABX alene	ABX: 125 mg/m ² qwk x 3/4	Karsinom i livmorhals	Fase II-studie av Abraxan ved behandling av gjenstridig tilbakevendende karsinom i livmorhalsen
15	ABX alene		Egg-stokk- kreft	Fase II-studie av Abraxan for behandling av fremskredet eggstokkreft (tredjelinje)
16	ABX alene		Ikke-	Fase II-enkelt-

	(ABI-007)		hemato- logiske ondartede kreftformer	behandlingsbruk av ABI- 007 (Abraxan) til behandlingen av ikke- hematologiske ondartede kreftformer. Medlidenhets- bruk
--	-----------	--	--	--

Nanopartikkelpreparater

Nanopartikkelpreparatene som er beskrevet her, omfatter nanopartikler omfattende (i forskjellige variasjoner bestående hovedsakelig av) et taxan (slik som paklitaxel) og et bærerprotein (slik som albumin). Nanopartikler med dårlig vannløselige legemidler (slik som taxan) er beskrevet i f.eks. US patentskrifter nr. 5 916 596, 6 506 405 og 6 537 579, og også i US patentpublikasjon nr. 2005/0004002A1. Selv om beskrivelsen gitt nedenfor er spesifikk for taxan, skal det forstås at det samme gjelder for andre legemidler, slik som rapamycin, 17-AAG og dimert tiokolchicin.

Ved noen variasjoner omfatter preparatet nanopartikler med en gjennomsnittlig eller midlere diameter som ikke er større enn ca. 1000 nanometer (nm), slik som ikke større enn ca. hva som helst av 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 og 100 nm. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige eller midlere diameter til nanopartiklene ikke større en ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige eller midlere diameter til nanopartiklene ikke større en ca. 150 nm. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige eller midlere diameter til nanopartiklene ikke større en ca. 100 nm. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige eller midlere diameter til nanopartiklene ca. 20 til ca. 400 nm. Ved noen variasjoner er den gjennomsnittlige eller midlere diameter til nanopartiklene ca. 40 til ca. 200 nm. Ved noen variasjoner er nanopartiklene sterilfiltrerbare.

Nanopartiklene som er beskrevet her, kan være til stede i en tørr formulering (slik som lyofilisert preparat) eller oppslemmet i et biokompatibelt medium. Egnede biokompatible medier omfatter, men er ikke begrenset til, vann, bufrede vandig medier, saltoppløsning, bufret saltoppløsning, eventuelt bufrede oppløsninger av aminosyrer, eventuelt bufrede oppløsninger av proteiner, eventuelt bufrede oppløsninger av sukker, eventuelt bufrede oppløsninger av vitaminer, eventuelt bufrede oppløsninger av syntetiske polymerer, lipidholdige emulsjoner og lignende.

Uttrykket "proteiner" henviser til polypeptider eller polymerer av aminosyrer med hvilken som helst lengde (inkludert full lengde eller fragmenter), som kan være rettkjedede eller forgrenede, omfatte modifiserte aminosyrer og/eller være avbrutt av ikke-aminosyrer. Uttrykket omfatter også en aminosyrepolymer som er blitt modifisert naturlig eller ved intervensjon; f.eks. disulfidbindingsdannelse, glykosylering, lipidering, acetylering,

fosforylering eller hvilken som helst annen manipulasjon eller modifikasjon. Også inkludert innenfor uttrykket er f.eks. polypeptider som inneholder én eller flere analoger av en aminosyre (inkludert f.eks. unaturlige aminosyrer etc.), samt andre modifikasjoner som er kjent fra tidligere. Proteinene som er beskrevet her, kan forekomme naturlig, det vil si

5 erholdt eller avledet fra en naturlig kilde (slik som blod), eller syntetiseres (slik som syntetisert kjemisk eller syntetisert ved hjelp av teknikker med rekombinant DNA).

Eksempler på egnede bærerproteiner omfatter proteiner som normalt finnes i blod eller plasma, som omfatter, men ikke er begrenset til, albumin, immunglobulin inkludert IgA, lipoproteiner, apolipoprotein B, alfa-syreglykoprotein, beta-2-makroglobulin,

10 tyroglobulin, transferin, fibronektin, faktor VII, faktor VIII, faktor IX, faktor X og lignende. Ved noen variasjoner er bærerproteinene ikke-blodprotein, slik som kasein, α -laktalbumin og β -laktoglobulin. Bærerproteinene kan enten være naturlige av opprinnelse eller fremstilt syntetisk. Ved noen variasjoner omfatter den farmasøytisk akseptable bærer albumin, slik som humant serumalbumin. Humant serumalbumin (HSA) er et svært oppløselig, kuleformet

15 protein med Mr 65K, og bestående av 585 aminosyrer. HSA er det mest rikelige protein i plasmaet og svarer for 70-80 % av det osmotiske kolloidtrykket i humanplasma. Aminosyresekvensen til HSA inneholder totalt 17 disulfidbroer, én fri tiol (Cys 34) og ett enkelt tryptofan (Trp 214). Intravenøs anvendelse av HSA-oppløsning har vært indikert for forebyggelse og behandling av hypovolumsjokk (se f.eks. Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-

20 463 (1977)); og Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)), og i sammenheng med utbyttingstransfusjon ved behandlingen av neonatal hyperbilirubinemi (se f.eks. Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Andre albuminer er omfattet, slik som bovint serumalbumin. Anvendelse av slike ikke-humanalbuminer kan være passende, f.eks. i sammenheng med anvendelse av disse

25 preparatene på ikke-humane pattedyr, slik som innen veterinærmedisin (inkludert i kjæledyr- og landbrukssammenheng).

Humant serumalbumin (HSA) har flere hydrofobe bindingssteder (i alt åtte for fettsyrer, en endogen ligand for HSA) og binder et forskjelligartet sett av taxaner, spesielt nøytrale og negativt ladede hydrofobe forbindelser (Goodman et al., The Pharmacological

30 Basis of Therapeutics, 9. utg., McGraw-Hill New York (1996)). To høyaffinitetsbindingssteder er blitt foreslått i underdomenene IIA og IIIA til HSA, som er svært forlengede hydrofobe lommer med ladede lysin- og argininrester nær overflaten, som virker som bindingspunkter for polare ligandtrekk (se f.eks. Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a); Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999); Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40

35 (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 (199b); og Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Paklitaxel og propofol er blitt påvist å binde HSA (se f.eks. Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta,

1478(a), 61-8 (2000); Altmayer et al., *Arzneimittelforschung*, 45, 1053-6 (1995); og Garrido et al., *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 41, 308-12 (1994)). I tillegg er docetaxel blitt påvist å binde til humanplasma proteiner (se f.eks. Urien et al., *Invest. New Drugs*, 14(b), 147-51 (1996)).

5 Bærerproteinet (slik som albumin) i preparatet tjener generelt som en bærer for taxanet, det vil si bærerproteinet i preparatet gjør taxanet lettere oppslemmbart i et vandig medium eller hjelper til å opprettholde suspensjonen, sammenlignet med preparater som ikke omfatter et bærerprotein. Dette kan unngå bruken av toksiske oppløsningsmidler (eller overflateaktive midler) for å oppløseliggjøre taxanet, og kan derved redusere én eller
10 flere bivirkninger av administrering av taxanet til et individ (slik som et menneske). Ved noen variasjoner er således preparatet som er beskrevet her, i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktive midler, slik som Cremophor (inkludert Cremophor EL (BASF)). Ved noen variasjoner er nanopartikkelpreparatet i det vesentlige fritt (slik som fritt) for overflateaktive midler. Et preparat er "i det vesentlige fritt for Cremophor" eller "i det
15 vesentlige fritt for overflateaktivt middel" dersom mengden av Cremophor eller overflateaktivt middel i preparatet ikke er tilstrekkelig til å forårsake én eller flere bivirkninger hos et individ når nanopartikkelpreparatet administreres til individet.

Mengden av bærerprotein i preparatet som er beskrevet her, vil variere avhengig av andre komponenter i preparatet. Ved noen variasjoner omfatter preparatet et
20 bærerprotein i en mengde som er tilstrekkelig til å stabilisere taxanet i en vandig suspensjon, f.eks. i form av en stabil kolloidal suspensjon (slik som en stabil suspensjon av nanopartikler). Ved noen variasjoner er bærerproteinet i en mengde som reduserer sedimenteringshastigheten til taxanet i et vandig medium. For partikkelholdige preparater avhenger mengden av bærerproteinet også av størrelsen på og densiteten til nanopartikler
25 av taxanet.

Et taxan "stabiliseres" i en vandig suspensjon dersom det forblir oppslemmet i et vandig medium (slik som uten synlig utfelling eller sedimentering) i et langvarig tidsrom, slik som i minst ca. hva som helst av 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 og 72 timer. Suspensjonen er generelt, men ikke nødvendigvis, egnet for
30 administrering til et individ (slik som et menneske). Stabilitet av suspensjonen evalueres generelt (men ikke nødvendigvis) ved en lagringstemperatur (slik som romtemperatur (slik som 20-25 °C) eller kjøleskapsbetingelser (slik som 4 °C)). For eksempel er en suspensjon stabil ved en lagringstemperatur dersom den ikke oppviser noen flokkulering eller partikkelagglomerering som er synlig for det blotte øyet, eller når den ses på under optisk
35 mikroskop ved 1000 gangers forstørrelse, ca. 15 minutter etter fremstilling av suspensjonen. Stabilitet kan også evalueres under akselererte testbetingelser, slik som ved en temperatur som er høyere enn ca. 40 °C.

Ved noen variasjoner er bærerproteinet til stede i en mengde som er

tilstrekkelig til å stabilisere taxanet i den vandige suspensjonen ved en bestemt konsentrasjon. For eksempel er konsentrasjonen av taxanet i preparatet ca. 0,1 til ca. 100 mg/ml, inkludert f.eks. hva som helst av ca. 0,1 til ca. 50 mg/ml, ca. 0,1 til ca. 20 mg/ml, ca. 1 til ca. 10 mg/ml, ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 4 til ca. 6 mg/ml, ca. 5 mg/ml. Ved noen variasjoner er konsentrasjonen av taxanet minst ca. hva som helst av 1,3 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml og 50 mg/ml. Ved noen variasjoner er bærerproteinet til stede i en mengde som gjør at man unngår bruk av overflateaktive midler (slik som Cremophor), slik at preparatet er fritt for eller i det vesentlige fritt for overflateaktivt middel (slik som Cremophor).

Ved noen variasjoner omfatter preparatet i flytende form fra ca. 0,1 % til ca. 50 % (vekt/volum) (f.eks. ca. 0,5 % (vekt/volum), ca. 5 % (vekt/volum), ca. 10 % (vekt/volum), ca. 15 % (vekt/volum), ca. 20 % (vekt/volum), ca. 30 % (vekt/volum), ca. 40 % (vekt/volum) eller ca. 50 % (vekt/volum)) av bærerprotein. Ved noen variasjoner omfatter preparatet i flytende form ca. 0,5 % til ca. 5 % (vekt/volum) av bærerprotein.

Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom bærerprotein, f.eks. albumin, og taxanet i nanopartikkelpreparatet slik at en tilstrekkelig mengde av taxan binder seg til eller transporteres ved hjelp av cellen. Mens vektforholdet mellom bærerprotein og taxan vil måtte optimaliseres for forskjellig bærerprotein- og taxankombinasjoner, vil vektforholdet mellom bærerprotein, f.eks. albumin, og taxan (vekt/vekt) generelt være ca. 0,01:1 til ca. 100:1, ca. 0,02:1 til ca. 50:1, ca. 0,05:1 til ca. 20:1, ca. 0,1:1 til ca. 20:1, ca. 1:1 til ca. 18:1, ca. 2:1 til ca. 15:1, ca. 3:1 til ca. 12:1, ca. 4:1 til ca. 10:1, ca. 5:1 til ca. 9:1 eller ca. 9:1. Ved noen variasjoner er vektforholdet mellom bærerproteinet og taxan ca. hva som helst av 18:1 eller lavere, 15:1 eller lavere, 14:1 eller lavere, 13:1 eller lavere, 12:1 eller lavere, 11:1 eller lavere, 10:1 eller lavere, 9:1 eller lavere, 8:1 eller lavere, 7:1 eller lavere, 6:1 eller lavere, 5:1 eller lavere, 4:1 eller lavere og 3:1 eller lavere.

Ved noen variasjoner lar bærerproteinet preparatet bli administrert til et individ (slik som et menneske) uten betydelige bivirkninger. Ved noen variasjoner er bærerproteinet (slik som albumin) i en mengde som er effektiv til å redusere én eller flere bivirkninger av administrering av taxanet til et menneske. Uttrykket " redusere én eller flere bivirkninger av administrering av taxanet " henviser til reduksjon, lindring, fjerning eller unngåelse av én eller flere uønskkelige virkninger forårsaket av taxanet, samt bivirkninger forårsaket ved avlevering av vehikler (slik som oppløsningsmidler som gjør taxanene egnet for injeksjon) som brukes til å avlevere taxanet. Slike bivirkninger omfatter f.eks. myelosuppresjon, neurotoksisitet, hypersensitivitet, betennelse, veneirritasjon, flebitt, smerte, hudirritasjon, perifer neuropati, nøytropenisk feber, anafylaktisk reaksjon, venetrombose, bloduttredelse og kombinasjoner derav. Disse bivirkningene er imidlertid kun eksempelvis, og andre bivirkninger eller kombinasjon av bivirkninger forbundet med taxaner kan reduseres.

Ved noen variasjoner omfatter preparatet Abraxan. Abraxan er en formulering av paklitaxel som er stabilisert ved hjelp av humanalbumin USP, som kan dispergeres i direkte injiserbar fysiologisk oppløsning. Når det er dispergert i et egnet vandig medium, slik som 0,9 % natriumkloridinjeksjon eller 5 % dekstroseinjeksjon, danner Abraxan en stabil

5 kolloidal suspensjon av paklitaxel. Den gjennomsnittlige partikkelstørrelsen til nanopartiklene i den kolloidal suspensjonen er ca. 130 nanometer. Ettersom HSA er fritt oppløselig i vann, kan Abraxan rekondisjoneres i et bredt spekter av konsentrasjoner varierende fra fortynnet (0,1 mg/ml paklitaxel) til konsentrert (20 mg/ml paklitaxel), inkludert f.eks. ca. 2 mg/ml til ca. 8 mg/ml, ca. 5 mg/ml.

10 Fremgangsmåter for å fremstille nanopartikkelpreparater er kjent fra tidligere. For eksempel kan nanopartikler som inneholder taxaner (slik som paklitaxel) og bærerprotein (slik som albumin), fremstilles under betingelser med høye skjærkrefter (f.eks. sonikering, høytrykkshomogenisering eller lignende). Disse fremgangsmåtene er beskrevet f.eks. i US patentskrifter nr. 5 916 596, 6 506 405 og 6 537 579, og også i

15 US patentpublikasjon nr. 2005/0004002A1.

I korte trekk oppløses taxanet (slik som docetaxel) i et organisk oppløsningsmiddel, og oppløsningen kan tilsettes til en humanserumalbuminoppløsning. Blandingen underkastes høytrykkshomogenisering. Det organiske oppløsningsmidlet kan så fjernes ved fordamping. Den erholdte dispersjon kan videre lyofiliseres. Egnet organisk

20 oppløsningsmiddel omfatter f.eks. ketoner, estere, etere, klorerte oppløsningsmidler og andre oppløsningsmidler som er kjent fra tidligere. For eksempel kan det organiske oppløsningsmidlet være metylenklorid og kloroform/etanol (f.eks. med et forhold på 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 eller 9:a).

25 Andre bestanddeler i nanopartikkelpreparatene

Nanopartiklene som er beskrevet her, kan være til stede i et preparat som omfatter andre midler, eksipienser eller stabilisatorer. For eksempel for å øke stabilitet ved å øke det negative zetapotensialet til nanopartikler, kan det tilsettes bestemte negativt ladede bestanddeler. Slike negativt ladede bestanddeler omfatter, men er ikke begrenset til,

30 gallsalter av gallesyrer bestående av glykokolsyre, kolsyre, chenodeoksykolsyre, taurokolsyre, glykochenodeoksykolsyre, taurochenodeoksykolsyre, litokolsyre, ursodeoksykolsyre, dehydrokolsyre og andre; fosfolipider, inkludert fosfolipider basert på lecitin (eggeplomme) som omfatter de følgende fosfatidylkolin: palmitoyl-oleoylfosfatidylkolin, palmitoyllinoleoylfosfatidylkolin, stearoyllinoleoylfosfatidylkolin,

35 stearoyl-oleoylfosfatidylkolin, stearoyl-arakidoylfosfatidylkolin og dipalmitoylfosfatidylkolin. Andre fosfolipider inkluderer L- α -dimyristoylfosfatidylkolin (DMPC), dioleoylfosfatidylkolin (DOPC), distearoylfosfatidylkolin (DSPC), hydrogenert soyafosfatidylkolin (HSPC) og andre

beslektede forbindelser. Negativt ladede, overflateaktive midler eller emulgeringsmidler er også egnet som additiver, f.eks. natriumkolesterylsulfat og lignende.

Ved noen variasjoner er preparatet egnet for administrering til et menneske.

Ved noen variasjoner er preparatet egnet for administrering til et slikt pattedyr som, i den

5 veterinærmedisinske sammenheng, kjæledyr og landbruksdyr. Det finnes mange forskjellige egnede formuleringer av nanopartikkelpreparatet (se f.eks. US patentskrifter nr. 5 916 596 og 6 096 331). De følgende formuleringer og fremgangsmåter er kun eksempelvis, og er ikke på noen måte begrensende. Formuleringer egnet for oral administrering, kan bestå av (a) flytende oppløsninger, slik som en effektiv mengde av forbindelsen oppløst i

10 fortynningsmidler, slik som vann, saltoppløsning eller appelsinjuice; (b) kapsler, kapsler med pulver eller tabletter, som hver inneholder en forutbestemt mengde av den aktive bestanddel, som faste stoffer eller granuler; (c) suspensjoner i en passende væske; og (d) egnede emulsjoner. Tablettformer kan omfatte én eller flere av laktose, mannitol, maisstivelse, potetstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, akasie, gelatin, kolloidalt silisium-
15 dioksid, krysskarmellosenatrium, talkum, magnesiumstearat, stearinsyre og andre eksipienser, fargestoffer, fortynningsmidler, buffermidler, fuktemidler, konserveringsmidler, smaksmidler og farmakologisk kompatible eksipienser. Sugetablettformer kan omfatte den aktive bestanddel i et smaksstoff, vanligvis sukrose og akasie eller tragant, samt pastiller som omfatter den aktive bestanddel i en inert base, slik som gelatin og glyserol, eller
20 sukrose og akasie, emulsjoner, geler og lignende, inneholdende i tillegg til den aktive bestanddel slike eksipienser som er kjent fra tidligere.

Eksempler på egnede bærere, eksipienser og fortynningsmidler omfatter, men er ikke begrenset til, laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, mannitol, stivelser, akasiegummi, kalsiumfosfat, alginater, tragant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrySTALLinsk cellulose,
25 polyvinylpyrrolidon, cellulose, vann, saltoppløsning, sirup, metylcellulose, metyl- og propylhydroksybenzoater, talkum, magnesiumstearat og mineralolje. Formuleringene kan i tillegg omfatte smøremidler, fuktemidler, emulgerings- og oppslemmingsmidler, konserveringsmidler, søtningsmidler eller smaksmidler.

Formuleringer egnet for parenteral administrering, omfatter vandige og ikke-

30 vandige, isotone, sterile injeksjonsoppløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakteriostater og oppløste stoffer som gjør formuleringen kompatibel med blodet til den påtenkte mottaker, og vandige og ikke-vandige, sterile suspensjoner som kan omfatte oppslemmingsmidler, oppløseliggjøringsmidler, fortykningsmidler, stabiliseringsmidler og konserveringsmidler. Formuleringene kan presenteres i endose- eller flerdosebeholdere som
35 er lukket, slik som ampuller og glass, og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som bare krever tilsetningen av den sterile flytende eksipiens, f.eks. vann, for injeksjoner, umiddelbart før bruk. Improviserte injeksjonsoppløsninger og -suspensjoner kan fremstilles

fra sterile pulvere, granuler og tabletter av den typen som er beskrevet tidligere. Injiserbare formuleringer er foretrukket.

Ved noen variasjoner formuleres preparatet til å ha et pH-område fra ca. 4,5 til ca. 9,0, inkludert f.eks. pH-områder på hva som helst fra ca. 5,0 til ca. 8,0, ca. 6,5 til ca. 7,5 og ca. 6,5 til ca. 7,0. Ved noen variasjoner formuleres pH-verdien i preparatet til ikke lavere enn ca. 6, inkludert f.eks. ikke lavere enn ca. hva som helst av 6,5, 7 og 8 (slik som ca. 8). Preparatet kan også lages til å bli isotont med blod ved tilsetningen av en egnet tonisitsmodifikator, slik som glyserol.

Sett

Oppfinnelsen tilveiebringer også sett for anvendelse i de foreliggende fremgangsmåter. Sett ifølge oppfinnelsen omfatter én eller flere beholdere som omfatter taxanholdige nanopartikkelpreparater (eller enhetsdoseringsformer og/eller fremstilte artikler) og/eller et kjemoterapeutisk middel, og ved noen variasjoner omfatter de videre instruksjoner for bruk i overensstemmelse med hvilken som helst av fremgangsmåtene beskrevet her. Settet kan videre omfatte en beskrivelse av utvelgelse av et individ som er egnet for behandling. Instruksjoner som er vedlagt i settene ifølge oppfinnelsen, er vanligvis skrevne instruksjoner på en merkelapp eller i et pakningsvedlegg (f.eks. et papirark som er inkludert i settet), men det er også akseptabelt med maskinlesbare instruksjoner (f.eks. instruksjoner båret på en magnetisk eller optisk lagringsdiskett).

Ved noen variasjoner omfatter settet: a) et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel; og c) instruksjoner for å administrere nanopartiklene og de kjemoterapeutiske midlene samtidig og/eller etter hverandre for behandling av en proliferativ sykdom (slik som kreft). Ved noen variasjoner er taxanet hva som helst av paklitaxel, docetaxel og ortataxel. Ved noen variasjoner omfatter settet nanopartikler som omfatter: a) et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som Abraxan); b) en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel; og c) instruksjoner for å administrere nanopartiklene og de kjemoterapeutiske midlene samtidig og/eller etter hverandre for effektiv behandling av en proliferativ sykdom (slik som kreft).

Ved noen variasjoner omfatter settet: a) et preparat som omfatter nanopartikler omfattende et taxan og et bærerprotein (slik som albumin); b) et preparat som omfatter nanopartikler omfattende minst ett annet kjemoterapeutisk middel og et bærerprotein (slik som albumin); og c) instruksjoner for å administrere nanopartikkelpreparatene samtidig og/eller etter hverandre for behandling av en proliferativ sykdom (slik som kreft). Ved noen variasjoner omfatter settet nanopartikler som omfatter: a) et preparat som omfatter nanopartikler omfattende paklitaxel og et albumin (slik som

Abraxan); b) et preparat som omfatter nanopartikler omfattende minst ett annet kjemoterapeutisk middel og et bærerprotein (slik som albumin); og c) instruksjoner for å administrere nanopartikkelpreparatene samtidig og/eller etter hverandre for effektiv behandling av en proliferativ sykdom (slik som kreft).

5 Nanopartiklene og de kjemoterapeutiske midlene kan være til stede i separate beholdere eller i en enkeltbeholder. Det skal forstås at settet kan omfatte ett særskilt preparat eller to eller flere preparater hvor ett preparat omfatter nanopartikler og ett preparat omfatter et kjemoterapeutisk middel.

10 Settene ifølge oppfinnelsen er i egnet emballasje. Egnede emballasjer omfatter, men er ikke begrenset til, småflasker, flasker, glass, fleksibel emballasje (f.eks. lukkede Mylar- eller plastposer) og lignende. Sett kan eventuelt tilveiebringe ytterligere bestanddeler, slik som buffere og interpreparativ informasjon.

15 Instruksjonene vedrørende bruken av nanopartikkelpreparatene omfatter generelt informasjon med hensyn til dosering, doseringsplan og administreringsvei for den påtenkte behandling. Beholderne kan være enhetsdoser, løsvettpakninger (f.eks. flerdosepakninger) eller underenhetsdoser. For eksempel kan det være tilveiebrakt sett som inneholder tilstrekkelige doser av taxanet (slik som taxan), som beskrevet her, til å gi effektiv behandling av et individ i et lengre tidsrom, slik som hva som helst av 1 uke, 2 uker, 3 uker, 4 uker, 6 uker, 8 uker, 3 måneder, 4 måneder, 5 måneder, 7 måneder, 8 måneder og 20 9 måneder eller mer. Sett kan også omfatte flere enhetsdoser av taxanet og de farmasøytiske preparatene og instruksjonene for bruk, og emballert i mengder som er tilstrekkelige for lagring og bruk innen farmasien, f.eks. sykehusfarmasier og komponderingsfarmasier.

25 De som har fagkunnskaper på området, vil erkjenne at flere variasjoner er mulige innenfor denne oppfinnelses omfang og ånd. Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet nærmere ved henvisning til de etterfølgende ikke-begrensede eksempler. De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen nærmere, men skal selvsagt ikke oppfattes som begrensede for dens omfang på noen måte.

30 Eksempler

Eksempel 1

Forbedret respons og reduserte toksisiteter for Abraxan sammenlignet med Taxol i en fase III-studie av Abraxan gitt hver 3. uke

35 Signifikant redusert hyppighet av nøytropeni og hypersensitivitet, fravær av behov for steroidpremedisinering, kortere varighet av neuropati, kortere infusjonstid og høyere dose.

ABI-007 (Abraxan), det første biologisk interaktive albuminbundne paklitaxel i en nanopartikkelform, fritt for ethvert oppløsningsmiddel, ble sammenlignet med Cremophor-basert paklitaxel (Taxol) hos individer med metastatisk brystkreft (MBC). Denne fase III-studien ble utført for å bekrefte de prekliniske studiene som viste utmerket

5 virkningsfullhet og redusert toksisitet av ABI-007 sammenlignet med Taxol. Individer ble vilkårlig fordelt til 3-ukers sykluser med enten ABI-007 260 mg/m² (i.v.) i løpet av 30 minutter uten premedisinering (n = 229) eller Taxol 175 mg/m² i.v. i løpet av 3 timer med premedisinering (n = 225). ABI-007 oppviste signifikant høyere responsgrader sammenlignet med Taxol (33 % vs. 19 %; p = 0,001) og signifikant lengre tid for

10 tumorprogresjon (23,0 vs. 16,9 uker; HR = 0,75; p = 0,006). Det var en tilbøyelighet til lengre totaloverlevelse hos individer som fikk ABI-007 (65,0 vs. 55,7 uker; p = 0,374). I en ikke-planlagt analyse forbedret ABI-007 overlevelse hos individer som fikk behandling som andre- eller høyerelinjebehandling (56,4 vs. 46,7 uker; HR = 0,73; p = 0,024). Forekomsten av nøyтроpeni av grad 4 var betydelig lavere i ABI-007-gruppen (9 % vs. 22 %; p < 0,001)

15 til tross for en 49 % større paklitaxeldose. Sensorisk neuropati av grad 3 var mer vanlig i ABI-007-gruppen enn i Taxol-gruppen (10 % vs. 2 %; p < 0,001), men ble lett håndtert og forbedret hurtigere (median 22 dager) enn for Taxol (median 73 dager). Det oppsto ingen alvorlige (grad 3 eller 4) behandlingsrelaterte hypersensitivitetsreaksjoner hos noen av individene i ABI-007-gruppen til tross for fraværet av premedisinering og kortere

20 administreringstid. I motsetning til dette oppsto det hypersensitivitetsreaksjoner av grad 3 i Taxol-gruppen til tross for standard premedisinering (brystsmerte: to individer; allergisk reaksjon: tre individer). I henhold til protokollen ble kortikosteroider og antihistaminer ikke administrert rutinemessig til individer i ABI-007-gruppen; premedisinering ble imidlertid administrert for emese, myalgi/artralgi eller anoreksi hos 18 individer (8 %) i ABI-007-

25 gruppen i 2 % av behandlingssyklusene, mens 224 individer (> 99 %) i Taxol-gruppen fikk premedisinering i 95 % av syklusene. Den eneste kliniske kjemiværdien som var merkbart forskjellig mellom de to behandlingsgrenene, var høyere serumglukosenivåer hos de Taxol-behandlede individer, som også hadde en større hyppighet av hyperglykemi rapportert som AE (skadelige effekter) (15 [7 %] vs. 3 [1 %]; p = 0,003). Totalt oppviste ABI-007 større

30 virkningsfullhet og en gunstig sikkerhetsprofil sammenlignet med Taxol i denne individuelle populasjonen. Den forbedrede terapeutiske indeks og eliminering av steroidpremedisineringen som krevdes for oppløsningsmiddelbaserte taxaner, gjør dette nanopartikkelalbuminbundne paklitaxel til et viktig fremskritt i behandlingen av MBC.

35 Eksempel 2

Ukentlig Abraxan til taxanupåvirkelige individer med metastatisk brystkreft

En nyere klinisk fase II-studie viste at ukentlig administrering av Abraxan (nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel) ved en dose på 125 mg/m² resulterte i langvarig

sykdomskontroll hos individer med metastatisk brystkreft, hvis sykdom hadde utviklet seg mens den ble behandlet med Taxol eller Taxotere (det vil si individer som er taxanupåvirkelige).

5 Abraxan menes å utgjøre det første biologisk interaktive preparat som utnytter det reseptormedierte (gp60) reaksjonssporet som er funnet å være vesentlig for å oppnå høye intracellulære tumorkonsentrasjoner av den aktive bestanddel, paklitaxel. Fase II-studien inkludert 75 individer med taxanupåvirkelig metastatisk brystkreft. Abraxan ble administrert ukentlig via en 30 minutters innsprøyting ved 125 mg/m² uten premedisinering med steroid og antihistamin eller G-CSF-profylakse. Individer fikk tre ukentlige doser etterfulgt av én uke uten, gjentatt hver 28. dag. I motsetning til Taxol eller Taxotere, som inneholder detergenter som kan hemme tumoropptak, vil virkningsmekanismen til det albuminbundne nanopartikkelpaklitaxel gi forbedrede utfall, spesielt i denne vanskelig-å-behandle særlige populasjon.

15 Nærmere bestemt viste dataene at til tross for denne høye ukentlige dosen på 125 mg/m² i denne mye forbehandlede og tidligere taxaneksponerte særskilte populasjonen måtte bare 3 av 75 individer (4 %) avslutte Abraxan på grunn av perifer neuropati. Av dem som opplevde perifer neuropati av grad 3, var dessuten 80 % vanligvis i stand til å gjenoppta behandling etter en pause på bare 1 eller 2 uker og fortsette å motta Abraxan ved en redusert dose i gjennomsnittlig 4 ytterligere måneder. Denne hurtige forbedringen var i overensstemmelse med vår observasjon fra fase III-forsøket - at den perifere neuropati induisert ved hjelp av paklitaxel alene (det vil si uten Cremophor) hurtig forbedres sammenlignet med den induisert ved hjelp av Taxol. Disse erfaringene fra kliniske Abraxan-forsøk gir den første kliniske mulighet for å evaluere effektene av selve det kjemoterapeutiske midlet, paklitaxel, fra effektene fra oppløsningsmidler. Basert på både 25 fase II- og III-erfaring tyder dataene nå på at den perifere neuropati fra Abraxan ikke er sammenlignbar med den perifere neuropati fra Taxol eller Taxotere når det gjelder varighet og innvirkning på den enkelte.

Når det gjelder den kliniske erfaringen fra perifer neuropati etter Taxol eller Taxotere, fullførte Abraxis Oncology nylig en undersøkelse av 200 onkologister som ble spurt 30 hvor lang tid de trodde det ville ta for den perifere neuropati induisert av Taxol å forbedres og/eller svinne hen: 25 % rapporterte "7-12 måneder", og 23 % rapporterte "aldri forsvinne"; for Taxotere var de respektive prosentandeler 29 % og 7 %. Disse dataene er i overensstemmelse med angivelsene i pakningsvedleggene til Taxotere og Taxol.

Analyse av fase II-data viser at Abraxan er aktivt i denne særskilte 35 populasjonen med dårlig prognose (87 % sykdommer i indre organer (lunge og lever), 69 % > 3 metastatiske steder, 88 % tumorvekst mens de var på taxaner) av taxanupåvirkelige individer med metastatisk brystkreft. Observasjoner inkluderte en 44 % sykdomskontroll hos Taxotere-upåvirkelige individer og 39 % sykdomskontroll hos Taxol-upåvirkelige individer.

Av disse individene hvis sykdom fortsatte å utvikle seg mens de var på Taxotere alene i den metastatiske settingen ($n = 27$), ble det notert en 19 % responsgrad etter å ha fått ukentlig Abraxan. Av disse individene hvis sykdom fortsatte å utvikle seg mens de var på Taxol alene i den metastatisk settingen ($n = 23$), ble det notert en 13 % responsgrad etter å ha fått ukentlig Abraxan.

Abraxan ble funnet å være godt tolerert når det ble administrert ukentlig i løpet av 30 minutter uten steroider eller G-CSF-profylakse: nøytropeni av grad 4 = 3 % (uten G-CSF); anemi av grad 4 = 1 %; ingen alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner (til tross for fravær av premedisinering). I denne tungt forbehandlede populasjonen av individer ble 75 % av individene behandlet med den fulle høydosen på 125 mg/m^2 ukentlig Abraxan, uten noen dosereduksjoner på grunn av toksisiteter/skadelige hendelser. Av individene som utviklet sensorisk neuropati av grad 3, var 77 % i stand til å starte med Abraxan på nytt ved en redusert dose ($75\text{-}100 \text{ mg/m}^2$) og fikk et gjennomsnitt på 12,2 (område, 1-28) tilleggsdoser av Abraxan. Det var bemerkelsesverdig å legge merke til at av disse individene som gjenopptok behandling med Abraxan, var 80 % (8 av 10) i stand til å starte på nytt med legemidlet innen 14 dager etter forbedring av neuropati til grad 1 eller 2. Disse resultatene understøtter observasjonene i det sentrale fase III-forsøket med 260 mg/m^2 Abraxan administrert hver 3. uke, hvor det også ble lagt merke til hurtig forbedring av neuropati (median av 22 dager). Til sammen tyder disse to kliniske forsøkene på at når paklitaxel gis alene, synes neuropatien som inntreffer å være kortvarig og håndteres lett.

Abraxan benytter det gp60-reseptorbaserte reaksjonssporet på mikrokarendotelcellene for å transportere albumin-paklitaxelkomplekset ut av blodkaret og inn i tumormellomvevet, og det er blitt påvist at Taxol ikke ble transportert ved hjelp av denne mekanismen. Et albuminbindende protein, SPARC, ble dessuten overuttrykt i brysttumorer og kan spille en rolle i den forøkte intratumorale akkumuleringen av Abraxan. Den foreslåtte mekanismen tyder på at så snart albumin-paklitaxelkomplekset er kommet inn i tumormellomvevet, vil det binde seg til SPARC som er til stede på tumorcelleoverflaten og hurtig bli internalisert i tumorcellen ved hjelp av en ikke-lysosomal mekanisme.

I tillegg inhiberer de overflateaktive midlene/oppløsningsmidlene som vanligvis brukes i nåværende taxanformuleringer, slik som Cremophor, Tween 80 og TPGS, sterkt bindingen av paklitaxel til albumin og begrenser derved transendoteltransport. Presenterte tilleggsdata viste en statistisk forbedret virkningsfullhet av Abraxan i forhold til Taxotere ved MX-I-xenotransplantasjonen av brystkarsinom ved lik dose.

Til slutt ble 75 % av individer behandlet med full høydose uten noen dosereduksjoner. Data indikerer hurtig forbedring av perifer neuropati når nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel administreres alene uten oppløsningsmidlet Cremophor. Ytterligere data gir økt bevismateriale for at virkningsmekanismen kan spille en viktig rolle for å øke individuelle utfall.

Eksempel 3

Abraxan (ABI-007) virker synergistisk sammen med målrettede antiangiogene proapoptotiske peptider (HKP) i MDA-MB-435-humantumorxenotransplantater

Den antiangiogene aktiviteten av små syntetiske proapoptotiske peptider sammensatt to funksjonelle domener, ett rettet mot CD13-reseptorene (aminopeptidase N) på tumormikrokar, og den andre som bryter opp den mitokondriale membranen etter internalisering, er blitt rapportert tidligere. Se Nat. Med., september 1999, 5(9):1032-8. Et andregenerasjons dimert peptid, CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂, kalt HKP ("Hunter Killer Peptide"), ble funnet å ha forbedret antitumoraktivitet. Ettersom antiangiogene midler, slik som Avastin, oppviser synergisme i kombinasjon med cytotoksiske midler, slik som 5-fluoruracil, evaluerte vi kombinasjonen av det antiangiogene HKP med Abraxan (ABI-007), et albuminnanopartikkelpaklitaxel som transporteres ved hjelp av gp60-reseptoren i karepitel (Desai, SABCS, 2003), i MDA-MB-435-humanbrysttumorxenotransplantater.

Metoder: MDA-MB-435-humantumorxenotransplantater ble etablert med et gjennomsnittlig tumorvolum på 100 mm³, mus ble randomisert i grupper med 12-13 dyr og behandlet med HKP, Abraxan eller HKP og Abraxan. HKP ble gitt i.v. (250 µg) én gang i uken i 16 uker. Abraxan ble administrert i.v. daglig i 5 dager ved 10 mg/kg/dag bare i den første uken av behandlingen. Den anvendte Abraxan-dose var betraktelig under sin MTD (30 mg/kg/dag, qd x 5) for å forhindre tumoren fra komplett regresjon slik at effekt av HKP kunne konstateres.

Resultater: Etter 19 ukers behandling var tumorvolumet signifikant redusert mellom kontrollgruppe (10298 mm³ ± 2570) og HKP (4372 mm³ ± 2470; p < 0,05 vs. kontroll) eller ABI-007 (3909 mm³ ± 506; p < 0,01 vs. kontroll). Kombinasjonen av ABI-007 og HKP reduserte signifikant tumorvolumet ved enten monoterapi (411 mm³ ± 386; p < 0,01 vs. Abraxan-monoterapi) eller HKP-monoterapi. Behandlingene ble godt tolerert.

Konklusjon: Kombinasjonen av Abraxan (ABI-007), et nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel, og det vaskulært rettede, antiangiogene dimere peptid HKP (CNGRC-GG-d(KLAKLAK)₂) mot MDA-MB-435-xenotransplantatbrysttumoren oppviste en signifikant reduksjon i tumorvolum sammenlignet med monoterapi av hvert middel alene. Våre resultater tyder på at kombinasjonen av Abraxan og antiangiogene midler, slik som HKP-er eller muligens Avastin, kan være gunstig.

Eksempel 4

Metronomisk ABI-007-terapi: antiangiogen aktivitet og antitumoraktivitet av et nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel

Eksempel 4a

Metoder: Den antiangiogene aktiviteten av ABI-007 ble fastlagt ved hjelp av proliferasjons- og rørdannelsesanalysene av rotteaortaring, humannavleveneendotelcelle (HUVEC). Optimal dose av ABI-007 for metronomisk terapi ble bestemt ved å måle nivåene av endotelforløpere i omløp (CEP-er) i perifert blod fra ikke-tumorbærende Balb/c-mus (n = 5/gruppe; dosering: 1-30 mg/kg, i.p, qd x 7) med strømningscytometri (Shaked et al., Cancer Cell, 7:101-111 (2005)). Deretter ble antitumoreffektene av metronomisk (qd; i.p.) og MTD (qd x 5, én syklus; i.v.) ABI-007 og Taxol evaluert og sammenlignet i SCID-mus som bærer human-MDA-MD-231-bryst- og PC3-prostatakreftxenotransplantater.

Resultater: ABI-007 ved 5 nM inhiberte signifikant ($p < 0,05$) rotteaortamikrokarutvekst, human endotelcelleproliferasjon og rørdannelse med henholdsvis 53 %, 24 % og 75 %. Den optimale dosen av ABI-007 for metronomisk terapi ble observert å være 6-10 mg/kg basert på CEP-målinger. Metronomisk ABI-007 (6 mg/kg), men ikke Taxol (1,3 mg/kg), undertrykte signifikant ($p < 0,05$) tumorvekst i begge xenotransplantatmodellene. Verken ABI-007 eller Taxol administrert metronomisk induserte noe vekttap. Selv om MTD-ABI-007 (30 mg/kg) inhiberte tumorvekst mer effektivt enn MTD-Taxol (13 mg/kg), ble signifikant vekttap observert med førstnevnte. Interessant nok kom antitumoreffekten av metronomisk ABI-007 opp mot den til MTD-Taxol.

Konklusjon: ABI-007 oppviser sterk antiangiogen aktivitet og antitumoraktivitet når det brukes i metronomisk regime.

Eksempel 4b

Rotteaortaringanalyse

12-brønners vevskulturplater ble belagt med Matrigel (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) og fikk danne gel i 30 minutter ved 37 °C og 5 % CO₂. Toraksaortaer ble tatt ut fra 8-10 uker gamle Sprague-Dawley-rotter av hannkjønn, kuttet i 1 mm lange kryssnitt, plassert på Matrigel-belagte brønner og tildekket med en ytterligere Matrigel. Etter at det andre laget av Matrigel hadde satt seg, ble ringene tildekket med EGM-II og inkubert over natten ved 37 °C og 5 % CO₂. EGM-II består av endotelcellebasalmedium (EBM-II; Cambrex, Walkersville, MD) pluss endotelcellevekstfaktorer tilveiebrakt som EGM-II-Bulletkit (Cambrex). Dyrkningsmediet ble deretter skiftet til EBM-II supplert med 2 % FBS, 0,25 µg/ml amfotericin B og 10 µg/ml gentamicin. Aortaringer ble behandlet med EBM-II inneholdende vehiklet (0,9 % saltoppløsning/albumin), karboksyamidotriazol (CAI; 12 µg/ml) eller ABI-007 (0,05-10 nM paklitaxel) i 4 dager og fotografert den 5. dagen. CAI, et kjent antiangiogent middel, ble brukt ved en høyere enn klinisk oppnåbar konsentrasjon som en positiv kontroll. Forsøk ble gjentatt fire ganger ved å anvende aortaer fra fire forskjellige rotter. Området med angiogen spredning, rapportert i kvadratpixel, ble kvantifisert ved å anvende Adobe Photoshop 6.0.

Som vist i figur 1A, inhiberte ABI-007 signifikant rotteaortamikrokarutvekst på en konsentrasjonsavhengig måte i forhold til vehikkelkontrollen, og nådde statistisk signifikans ($p < 0,05$) ved 5 nM (53 % inhibering) og 10 nM (68 % inhibering). Mengden av albumin til stede ved hver konsentrasjon av ABI-007 alene inhiberte ikke angiogenese.

5

Endotelcelleproliferasjonsanalyse

Humane navleveneendotelceller (HUVEC; Cambrex) ble holdt i EGM-II ved 37 °C og 5 % CO₂. HUVEC-er ble inokulert på 12-brønners plater ved en tetthet på 30000 celler/brønn og fikk feste seg over natten. Dyrkningsmediet ble så aspirert, og nytt dyrkningsmedium inneholdende enten vehiklet (0,9 % saltoppløsning/albumin) eller ABI-007 (0,05-10 nM paklitaxel) ble tilsatt til hver brønn. Etter 48 timer ble celler trypsinisert og telt med en Coulter Z1-teller (Coulter Corp., Hialeah, FL). Alle forsøkene ble gjentatt tre ganger.

10

Som vist i figur 1B, ble human endotelcelleproliferasjon signifikant inhibert ved hjelp av ABI-007 ved 5 nM og 10 nM med henholdsvis 36 % og 41 %.

15

Endotelcellerørdannelsesanalyse

8-brønners preparatglasskamre ble belagt med Matrigel og fikk danne gel ved 37 °C og 5 % CO₂ i 30 minutter. HUVEC-er ble så inokulert ved 30000 celler/brønn i EGM-II inneholdende enten vehiklet (0,9 % saltoppløsning/albumin) eller ABI-007 (0,05-10 nM paklitaxel) og inkubert ved 37 °C og 5 % CO₂ i 16 timer. Etter inkubasjon ble preparatglass vasket i PBS, fiksert i 100 % metanol i 10 sekunder og farget med DiffQuick-oppløsning II (Dade Behring Inc., Newark, DE) i 2 minutter. For å analysere rørdannelse ble hver brønn fotografert digitalt ved å anvende et 2,5 x objektiv. Et terskelnivå ble satt for å maskere de fargede rørene. Det tilsvarende området ble målt som antallet piksel ved å anvende MetaMorph-programvare (Universal Imaging, Downingtown, PA). Forsøkene ble gjentatt tre ganger.

20

25

Som vist i figur 1C, blokkerte ABI-007 rørdannelse med 75 % ved både 5 nM og 10 nM.

Bestemmelse av den optimale biologiske *in vivo*-dose av ABI-007 ved hjelp av "Measuring Circulating Endotelcelles" (CEC-er) og "Circulating Endothelial Progenitors" (CEP-er)

30

6-8 uker gamle Balb/cJ-hunnmus ble randomisert i de følgende åtte grupper ($n = 5$ i hver): ubehandlet, behandlet med bolusinjeksjoner i.p. av enten legemiddelvehiklet (0,9 % saltoppløsning/albumin) eller ABI-007 ved 1, 3, 6, 10, 15 eller 30 mg/kg paklitaxel daglig i 7 dager. Ved slutten av behandlingsperioden ble det tatt blodprøver ved hjelp av hjertepunktur, og disse ble samlet i EDTA-holdige vacutainer-rør (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). CEC-er og CEP-er ble spesifisert ved å anvende firefargers strømningscytometri. Monoklonale antistoffer som er spesifikke for CD45, ble brukt til å utelukke CD45⁺-hematopoieseceller. CEC-er og deres CEP-undersett ble vist ved å anvende de murine

35

endotelmarkører føtal leverkinase 1/VEGF-reseptor 2 (flk-1/VEGFR2), CD13 og CD117 (BD Pharmingen, San Diego, CA). Kjernefarging (Procount; BD Biosciences, San Jose, CA) ble utført for å utelukke muligheten for at blodplater eller cellerester virker inn på nøyaktigheten av CEC- og CEP-spesifisering. Etter lyse av røde blodlegemer ble celleduspensjoner evaluert ved hjelp av en FACSCalibur (BD Biosciences) ved å anvende analyseporter utformet for å utelukke døde celler, blodplater og rester. Minst 100000 hendelser/prøver ble beholdt for å analysere prosentandelen av CEC-er og CEP-er. Det absolutte antall av CEC-er og CEP-er ble så beregnet som prosentandelen av hendelsene samlet i CEC- og CEP-spesifiseringsportene multiplisert med det totale antall hvite blodlegemer. Prosentandeler av fargede celler ble bestemt og sammenlignet med de passende negative kontroller. Positiv farging ble definert som å være større enn ikke-spesifikk bakgrunnsfarging. 7-aminoaktinomycin D (7 AAD) ble brukt for å spesifisere levedyktige versus apoptotiske og døde celler.

Figur 2 viser at ABI-007 administrert i.p. daglig i 7 dager ved 3, 10-30 mg/kg signifikant reduserte CEP-nivåer hos ikke-tumorbærende Balb/cJ-mus. ABI-007 ved 10-30 mg/kg var imidlertid forbundet med en signifikant reduksjon av antall hvite blodlegemer som er en indikasjon på toksisitet. Selv om reduksjonen av CEP-nivåer ved hjelp av ABI-007 ved 6 mg/kg ikke nådde statistisk signifikans, var ikke reduksjon i antall hvite blodlegemer tydelig. Det ble derfor konkludert med at optimal biologisk *in vivo*-dose for metronomisk ABI-007 var mellom 3 og 10 mg/kg. I én studie reduserte metronomisk Taxol ved 1,3, 3, 6 eller 13 mg/kg gitt i.p. daglig i 7 dager ikke signifikant levedyktige CEP-nivåer, mens metronomisk Taxol ved 30 mg/kg eller mer resulterte i alvorlig toksisitet og til sist død hos mus. Det ble tidligere rapportert at administreringen i.p. av Taxol ved doser som vanligvis brukes på sykehus, resulterte i innfangning av paklitaxel i Cremophor EL-miceller i bukhulen og følgelig ubetydelig plasmapaklitaxelkonsentrasjon (Gelderblom et al., Clin. Cancer Res., 8:1237-41 (2002)). Dette ville forklare hvorfor doser av metronomisk Taxol (1,3, 3, 6 og 13 mg/kg) som ikke forårsaker død, ikke endret levedyktige CEP-nivåer. I dette tilfellet ville administreringen i.p. av metronomisk Taxol ved 1,3 mg/kg ikke være noe forskjellig fra administreringen ved 13 mg/kg. Derfor ble den laveste dosen, 1,3 mg/kg, valgt for å minimalisere mengden av Cremophor EL pr. paklitaxeladministrering for senere forsøk.

Antitumoreffekter av metronomisk og MTD-ABI-007 kom opp mot metronomisk og MTD-Taxol. Human prostatakreftecellelinje PC3 og human brystkreftcellelinje MDA-MD-231 ble beholdt fra American Type Culture Collection (Manassas, VA). PC3-celler (5×10^6) ble injisert s.c. i 6-8 uker gamle SCID-hannmus, mens MDA-MB-231-celler (2×10^6) ble implantert ortotopisk i brystfettputene til SCID-hunnmus. Da det primære tumorvolum nådde omtrent 150-200 mm³, ble dyrene randomisert i åtte grupper (n = 5-10/gruppe). Hver gruppe ble behandlet med enten 0,9 % saltoppløsning/albumin som vehikkelkontroll, Cremophor EL-vehikkelkontroll, metronomisk Taxol (1,3 mg/kg, i.p., qd), metronomisk ABI-007 (3, 6 eller 10 mg/kg paklitaxel, i.p., qd), MTD-Taxol (13 mg/kg, i.p., qd x 5, én syklus)

eller MTD-ABI-007 (30 mg/kg paklitaxel, i.v., qd x 5, én syklus). Perpendikulære tumordiametere ble målt med en krumpasser én gang i uken, og deres volumer ble beregnet. Ved slutten av behandlingsperioden ble det tatt blodprøver ved hjelp av hjertepunktur fra mus i alle grupper. CEC-er og CEP-er ble spesifisert som beskrevet her.

5 Metronomisk ABI-007 (3, 6 og 10 mg/kg), men ikke Taxol (1,3 mg/kg), administrert i.p. daglig i 4 uker inhiberte signifikant ($p < 0,05$) vekst av både MDA-MB-231- og PC3-tumorer (fig. 3A og fig. 3B). Verken ABI-007 eller Taxol administrert metronomisk induerte noe vekttap (fig. 3C og fig. 3D). Selv om MTD-ABI-007 (30 mg/kg) inhiberte tumorvekst mer effektivt enn MTD-Taxol (13 mg/kg) ble det observert betydelig vekttap med førstnevnte, noe som indikerer toksisitet. I tillegg oppviste to av fem mus behandlet med MTD-ABI-007 tegn på paralyse i ett lem 6 dager etter den siste legemiddeldosen. Paralyse var forbigående og løste seg innen 24-48 timer. Interessant nok kom antitumor-effekten av metronomisk ABI-007 ved 6 mg/kg opp mot den til MTD-Taxol i MDA-MB-231-xenotransplantatmodellen (fig. 3A). Økning av dosen av metronomisk ABI-007 til 10 mg/kg syntes ikke å bidra til mer uttalt tumorvekstinhibering. I motsetning til dette utløste metronomisk ABI-007 større antitumorrespons ved 10 mg/kg enn ved 3 og 6 mg/kg i PC3-xenotransplantatene (fig. 3B).

Metronomisk ABI-007 reduserte signifikant nivåene av levedyktige CEP-er på en doseavhengig måte hos MDA-MB-231-tumorbærende mus (fig. 4A). Levedyktige CEP-nivåer oppviste også en doseavhengig reduksjon som respons på metronomisk ABI-007 hos PC3-tumorbærende mus, men nådde statistisk signifikans bare ved 10 mg/kg (fig. 4B). Nivåene av CEP-er ble ikke endret ved hjelp av metronomisk Taxol i begge xenotransplantatmodellene (fig. 4A og 4B).

Effekter av metronomisk og MTD-ABI-007 og metronomisk og MTD-Taxol på intratumoral mikrokartetthet ble studert. 5 μ m tykke snitt beholdt fra nedfryste MDA-MB-231- og PC3-tumorer ble farget med H&E for histologisk undersøkelse ved hjelp av standard-metoder som er kjent for dem med fagkunnskaper på området. For påvisning av mikropor ble snitt farget med et rotteantimus-CD31/PECAM-1-antistoff (1:1000, BD Pharmingen), etterfulgt av et Texas Red-konjugert geiteantirottesekundærantistoff (1:200, Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA). Et eneste mikropor ble definert som en atskilt klase, eller enkeltcelle farget positiv for CD31/PECAM-1d, og tilstedeværelsen av et hulrom var ikke nødvendig for å bli bedømt som et mikropor. MVD for hver tumor ble uttrykt som det gjennomsnittlige antall av de tre tettest fargede feltene identifisert med et 20 x objektiv på et Zeiss AxioVision 3.0 mikroskopisk fluorescensavbildningssystem. Fire til fem forskjellige tumorer pr. vehikkelkontroll- eller behandlingsgruppe ble analysert.

Ved MDA-MB-231-tumorer syntes metronomisk ABI-007 ved 6 og 10 mg/kg samt MTD-ABI-007 å redusere mikrokartetthet (MVD) svakt, selv om statistisk signifikans ikke ble nådd (fig. 5A). Ved PC3-tumorer syntes metronomisk ABI-007 ved 3 og 10 mg/kg å

redusere MVD, men uten å nå statistisk signifikans (fig. 5A). Interessant nok eksisterte det en signifikant korrelasjon mellom MVD og nivået av levedyktige CEP-er i modellen med MDA-MB-231 (fig. 5B; $r = 0,76$, $P=0,04$), men ikke i PC3-modellen (fig. 5C; $r = -0,071$, $P=0,88$).

5 Angiogeneseevaluering *in vivo* ble utført. En Matrigel-pluggperfusjonsanalyse ble utført med små modifikasjoner ved metoder som er kjent av dem med fagkunnskaper på området. I korte trekk ble 0,5 ml Matrigel supplert med 500 ng/ml grunnleggende fibroblastvekstfaktor (bFGF; R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) injisert s.c. på dag 0 i sidene til 10 uker gamle Balb/cJ-hunnmus. På dag 3 ble dyrene vilkårlig fordelt i åtte
10 grupper ($n = 5$ i hver). Hver gruppe ble behandlet med enten 0,9 % saltoppløsning/albuminvehikkelkontroll, Cremophor EL-vehikkelkontroll, metronomisk Taxol (1,3 mg/kg, i.p., qd), metronomisk ABI-007 (3, 6 eller 10 mg/kg paklitaxel, i.p., qd), MTD-Taxol (13 mg/kg, i.v., qd x 5) eller MTD-ABI-007 (30 mg/kg paklitaxel, i.v., qd x 5). Som en negativ kontroll fikk fem ytterligere Balb/cJ-hunnmus med lignende alder injisert Matrigel
15 alene. På dag 10 fikk alle dyrene injisert i.v. 0,2 ml av 25 mg/ml FITC-dekstran (Sigma, St. Louis, MO). Plasmaprøver ble deretter tatt. Matrigel-plugger ble fjernet, inkubert med Dispase (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA) over natten ved 37 °C og så homogenisert. Fluorescensavlesninger ble oppnådd ved å anvende en FL600-fluorescensplateavleser (Biotech Instruments, Winooski, VT). Angiogen respons ble uttrykt som
20 forholdet mellom Matrigel-pluggfluorescens og plasmafluorescens.

Metronomisk ABI-007 ved 6 og 10 mg/kg syntes å redusere angiogenese selv om inhiberingen ikke nådde statistisk signifikans (fig. 6). Angiogenese syntes å være uendret ved metronomisk ABI-007 ved 3 mg/kg, MTD-ABI-007, MTD- og metronomisk Taxol i forhold til de respektive vehikkelkontroller (fig. 6). Disse observasjonene var like med de
25 intratumorale MVD-resultatene beskrevet her.

Eksempel 5

Nab-5109, et nanopartikkelalbuminbundet IDN5109 (nab-5109), oppviser forbedret virkningsfullhet og lavere toksisitet i forhold til Tween-formulering (Tween-5109, ortataxel)

30 Metoder: Nanopartikkel-nab-5109 ble fremstilt ved å anvende nab-teknologi og kjennetegnet ved hjelp av laserlysspredning. Nab-5109 og Tween-5109 ble testet mot Pgp+-DLD-1 (kjent for å være resistent mot paklitaxel og docetaxel - Vredenburg et al, JNCI, 93:1234-1245, 2001) humant tykktarmskarsinomxenotransplantat i nakne mus ($n = 5$ /gruppe) ved doser på 50 mg/kg (Tween-5109, tidligere vist som MTD) og 75 mg/kg (nab-
35 5109) gitt q3d x 4, i.v. Kontrollgrupper av PBS og humant serumalbumin (HSA) ble også brukt.

Resultater: Nab-5109 ga nanopartikler med gjennomsnittlig størrelse, $Z_{Ave} = 119$ nm, og Zeta-potensial = -32,7 mV. Nab-5109 ble lyofilisert til tørt pulver som

dispergerte lett i saltoppløsning. *In vivo* var det signifikant mer vekttap (ANOVA, $p < 0,001$) hos de tumorbærende dyrene med Tween-5109 (50 mg/kg, 8,8 % vekttap) enn med nab-5109 (75 mg/kg, 3,4 % vekttap), noe som indikerer vesentlig lavere toksisitet av nab-5109 til tross for 50 % høyere dose. Det var signifikant tumorundertrykkelse ved nab-5109 og Tween-5109 (ANOVA, $p < 0,0001$ vs. kontroller) med tumorvekstforsinkelser på henholdsvis 36 og 28 dager for nab-5109 (75 mg/kg) og Tween-5109 (50 mg/kg). Nab-5109 var mer effektiv enn Tween-5109 (ANOVA, $p = 0,0001$) når det gjelder å undertrykke tumorvekst. Det var ingen forskjeller mellom PBS- og HSA-kontrollgruppen når det gjelder toksisitet og virkningsfullhet.

Konklusjon: Nanopartikkelalbuminbundet nab-5109 ble vellykket fremstilt og kunne bli gitt ved 50 % høyere dose enn Tween-5109 med lavere toksisitet til tross for høyere dose. Ved denne høyere dosen, 75 mg/kg (q3d x 4), oppviste nab-5109 signifikant forbedret virkningsfullhet ved Pgp+-DLD-1-humant tykktarmsxenotransplantat sammenlignet med Tween-5109.

Eksempel 6

Nanopartikkelalbuminbundne (nab), dimere tiokolchiciner nab-5404, nab-5800 og nab-5801: en sammenlignende evaluering av antitumoraktivitet vs. Abraxan og irinotekan

Metoder: Nanopartikkelkolchiciner ble fremstilt ved å anvende nab-teknologi. Cytotoksitet ble evaluert *in vitro* ved å anvende humane MX-1-brystkarsinomkulturer. Antitumoraktivitet *in vivo* (humant HT29-tykktarmstumoxenotransplantat) hos nakne mus ble sammenlignet mot irinotekan og Abraxan. Dosenivåer for nab-kolchicinene og irinotekanet var 20 mg/kg, 30 mg/kg og 40 mg/kg, gitt q3d x 4, i.v. Abraxan ble dosert ved sin MTD, 30 mg/kg, gitt qd x 5.

Resultater: De hydrofobe tiokolchicindimerene ga nanopartikler med gjennomsnittlig størrelse Z_{Ave} (nm) på 119, 93 og 84 for henholdsvis nab-5404, nab-5800 og nab-5801. Nanopartikkelsuspensjonene ble sterilisert gjennom 0,22 μm filtre og lyofilisert. *In vitro* var nab-5404 sterkest av de tre analogene mot MX-1 ($p \leq 0,0005$, ANOVA), (IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$): 18, 36 og 77 for henholdsvis nab-5404, nab-5800 og nab-5801), samt mot HT29-xenotransplantatet *in vivo* ($p \leq 0,0001$, ANOVA). Tumorumfangt ble undertrykt med 93 %, 79 % og 48 % med nab-5404 ved doser på henholdsvis 40 mg/kg, 30 mg/kg og 20 mg/kg. I motsetning til dette ble tumorumfangt undertrykt bare med 31 %, 16 % og 21 % med nab-5800, og 17 %, 30 % og 23 % med nab-5801 ved henholdsvis 40 mg/kg, 30 mg/kg og 20 mg/kg. Nab-5404 var mer effektiv enn irinotekan ved alle dosenivåer ($p \leq 0,008$, ANOVA) med tumorumfangt for irinotekan undertrykt med bare 48 %, 34 % og 29 % ved dosenivåer på henholdsvis 40 mg/kg, 30 mg/kg og 20 mg/kg. Sammenlignet med Abraxan var nab-5404 mer aktiv ved liketoksisk dose (ETD) basert på likt vekttap ($p < 0,0001$, ANOVA).

Tumorstørrelse ble undertrykt med 93 % ved hjelp av nab-5404 (40 mg/kg, q4d x 3) og 80 % ved hjelp av Abraxan (30 mg/kg, qd x 5) ved deres respektive ETD-er.

Konklusjon: Nab-teknologi ble benyttet for å omdanne tre hydrofobe, dimere tiokolchiciner (IDN5404, IDN5800, IDN5801) til nanopartikler egnet for administrering i.v.

5 Nab-5404 hadde utmerket antitumoraktivitet *in vitro* og *in vivo* sammenlignet med nab-5800 og nab-5801. Nab-5404 var sterkere enn irinotekan ved lik dose. Ved liketoksisk dose, definert ved hjelp av vekttnedgang, var nab-5404 sterkere enn Abraxan. Disse dataene berettiger til videre undersøkelse av nab-5404.

10 Eksempel 7

Abraxan vs. Taxotere: en preklinisk sammenligning av toksisitet og virkningsfullhet

Metoder: Toksisitet til Abraxan og Taxotere ble sammenlignet i en doseområdestudie i nakne mus gitt legemidlene etter en plan med q4d x 3. Dosenivåene var 7, 15, 22, 33 og 50 mg/kg Taxotere og 15, 30, 60, 120 og 240 mg/kg ABX.

15 Antitumoraktivitet av Abraxan og Taxotere i nakne mus med humane MX-1-brystxeno-transplantater ble sammenlignet ved en dose på 15 mg/kg ukentlig i 3 uker.

Resultater: I doseeskaleringsstudien på mus var den maksimalt tolererte Taxotere-dose (MTD) 15 mg/kg, og dødelig dose (LD₁₀₀) var 50 mg/kg. I motsetning til dette var Abraxan-MTD mellom 120 og 240 mg/kg, og LD₁₀₀ var 240 mg/kg. I tumorstudien var
20 Abraxan mer effektiv enn like doser av Taxotere ved tumorveksthemming (79,8 % vs. 29,1 %, $p < 0,0001$, ANOVA).

Konklusjon: Nanopartikkelalbuminbundet paklitaxel (Abraxan) var bedre enn Taxotere i MX-1-tumormodellen når det ble testet ved like doser. Dessuten var toksisiteten av Abraxan signifikant lavere enn den til Taxotere, noe som ville muliggjøre dosering av
25 Abraxan ved vesentlig høyere nivåer. Disse resultatene er like med den forøkte terapeutiske indeks som ses med Abraxan sammenlignet med Taxol, og tyder på at tilstedeværelsen av overflateaktive midler kan forstyrre transporten, antitumoraktiviteten og økningen av toksisiteten av taxaner. Studier i ytterligere tumormodeller hvor Abraxan og Taxotere sammenlignes, pågår.

30

Eksempel 8

En nanopartikkelalbuminbundet tiokolchicindimer (nab-5404) med dobbeltmekanismer for virkning på tubulin og topoisomerase-1: evaluering av aktivitet *in vitro* og *in vivo*

Metoder: IDN5404 ble testet for cytotoxisk aktivitet ved å anvende MCF7-S-brystkarsinomet og den multilegemiddelresistente varianten, MCF7-R (pgp+).

35

Cytotoksiciteten ble også fastlagt mot NCI-60-humantumorcellelinjepanelet. Nanopartikkelalbuminbundet nab-5404 ble administrert i.v. ved å anvende forskjellige planer til SCID-mus implantert s.c. med et humant A121-eggstokktumorxenotransplantat.

Resultater: Mot MCF7-cellelinjer oppviste moderforbindelsen, kolchicin, tumorvekstinhibering med IC_{50} -verdien (50 % vekstinhiberende konsentrasjon) for MCF7-S-celler ved $3,9 \pm 0,2$ nM. Den resistente varianten MCF7-R oppviste en IC_{50} -verdi på $66 \pm 8,6$ nM, omtrent en 17 gangers økning på grunn av legemiddelresistens. IDN5404 oppviste

5 forøkt aktivitet mot begge cellelinjer, og hadde IC_{50} -verdier på henholdsvis $1,7 \pm 0,1$ og $40 \pm 3,8$ nM. Disse resultatene ble bekreftet i NCI60-humantumorcellelinjepanelet med IDN5404 som har en gjennomsnittlig IC_{50} -verdi på $< 10^{-8}$ M og > 10 ganger resistens mellom MCF7-S- og MCF7-R-cellelinjene. COMPARE-algoritmen identifiserte IDN5404 som en

10 lignende tubulinbinder som vinkaalkaloider, noe som bekrefter de tidligere resultatene. *In vivo* mot A121-eggstokktumorexotransplantatet var virkningsfullhet og toksisitet til nab-5404 dose- og planavhengig. Nanopartikkel-nab-5404 ble godt tolerert og var i stand til å indusere komplette regresjoner og helbredelser: ved 24 mg/kg administrert i.v. med qd x 5,5 var fem mus langvarige overlevende (LTS) uten tegn til tumor. Ved å øke doseringen til 30 mg/kg, fikk man imidlertid fem toksiske dødsfall av fem mus. På en q3d x 4-plan

15 resulterte 30 mg/kg i fire LTS av fem mus, og ved 50 mg/kg fem toksiske dødsfall av fem. Ved å anvende en q7d x 3-plan, resulterte 40 mg/kg i tre LTS av fem mus, og ved 50 mg/kg ble det observert fire LTS av fire.

Konklusjon: IDN5404, en ny tiokolchicindimer med dobbelt virkningsmekanisme, oppviste aktivitet i pgp-uttrykkende, cisplatin- og topotekanresistente cellelinjer. *In vivo* var

20 nanopartikkelalbuminbundet nab-5404 aktiv mot A121-eggstokkxenotransplantater.

Eksempel 9

Kombinasjonsstudier av Abraxan og andre midler

På grunn av de fordelaktige egenskapene til Abraxan (ABX, det

25 nanopartikkelalbuminbundne paklitaxel) angitt ovenfor ble det brukt og brukes i en rekke studier med forskjellige administreringsmåter og planer, og i kombinasjon med andre onkologilegemidler samt strålebehandling. Disse er angitt nedenfor.

Ved metastatisk brystkreft omfatter disse studiene:

Randomisert fase II-forsøk med ukentlig Abraxan i kombinasjon med gemcitabin hos individer med HER2-negativ metastatisk brystkreft	ABX 125, Gem 1000 mg/m ² , D1, 8; q3wk	For å evaluere kombinasjonen av ABX og gemcitabin i førstelinje-MBC
En fase II-studie av ukentlig dosetett nanopartikkelpaklitaxel (ABI-007), karboplatin, med Herceptin som første- og	ABX 100 mg/m ² , karbo AUC 2, både D1, 8, 15; Her 2 mg/kg (4 mg/kg på wk a) q4wk x 6	Data vil være viktige for å anvende ABX i kombinasjon med karbo og/eller Herceptin. Også nyttig for

andrelinjeterapi for fremskredet HER2-positiv brystkreft		andre kombinasjoner
Ukentlig vinorelbin og Abraxan, med eller uten G-CSF, med brystkreft i stadium IV: en fase I/II-studie	L1: ABX 80, Nav 15; L2: ABX 90, Nav 20; L3: ABX 100, Nav 22,5; L4: ABX 110, Nav 25; L5: ABX 125, Nav 25 qwk	Flersenterstudie av ABX i kombinasjon med Navelbin i førstelinje-MBC
Fase II-forsøk med ukentlig Abraxan-monoterapi for førstelinje-MBC (pluss Herceptin ved Her2 + pts)	ABX 125 mg/m ² Q3/4wk	En forholdsvis stor fase II med ukentlig ABX-monoterapi ved 125 mg/m ² ved førstelinje-MBC
Fase I/II-forsøk med Abraxan pluss Doxil for MBC pluss begrenset PK	ABX + antrasyklin	
3-armet fase II-forsøk i førstelinje-MBC	ABX ukentlig (130 mg/m ²) vs. q2wk (260 mg/m ²) vs. q3wk (260 mg/m ²)	For å optimalisere ABX-monoterapieregime for MBC
3-armet fase II-forsøk i førstelinje- og andrelinje-MBC, med biologisk korrelerte analyser	ABX ukentlig vs. ABX q3wk vs. Taxol ukentlig	Randomisert ABX-MBC-forsøk for å oppnå viktige data: ukentlig ABX vs. ukentlig Taxol; ukentlig ABX vs. 3-ukentlig ABX; pluss biomarkørstudie (kaveolin-1 og SPARC)
Fase I/II-Abraxan + GW572016	TBD	Kombinasjon av ABX og GW572016 (en dobbelt-EGFR-inhibitor og ett av de mest lovende nye biologiske midlene for BC)
En fase I-doseeskaleringsstudie av en 2-dagers oral gefitinib-kjemosensitiviserings-puls gitt før ukentlig Abraxan hos individer med fremskredne faste tumorer	Abraxan 100 mg/m ² ukentlig, tre av fire uker; gefitinib som starter med 1000 mg/d x 2 dager	Dette fase I-forsøket er for å bestemme sikkerheten og tolererbarheten til en 2-dagers gefitinib-puls gitt før Abraxan-administrering
Førstelinje-MBC-forsøk for fase	Ukentlig ABX	For å evaluere kombi-

II	(125 mg/m ² , 2 wk på, og 1 wk av) + Xeloda 825 mg/m ² d 1-14 q3wk	nasjonen av ABX og Xeloda ved førstelinje-MBC, under anvendelse av 2 uker på og 1 uke av med ABX-regime
Fase II-pilotadjuvansforsøk med Abraxan ved brystkreft	Dosetett AC + G-CSF → ukentlig ABX → Avastin	En pilotadjuvansstudie av en "supertett dose"
Abraxan ved dosetett adjuvanskjemoterapi for brystkreft i tidlig stadium	AC q2w x 4 + G-CSF → ABX q2wk x 4	En pilotadjuvansstudie av dosetett ABX-regime, et alternativ til et standard-adjuvansregime
Fase II-pilotadjuvansforsøk med Abraxan ved brystkreft	AC Q2wk → ABX q2wk + G-CSF	En pilotadjuvansstudie som forberedelse for fase III-adjuvansforsøk

Neoadjuvanssettingsstudier ved brystkreft omfatter:

Fase II-forsøk med dosetett neoadjuvans-gemcitabin, epirubiin, ABI-007 (GEA) ved lokalt fremskredet og inflammatorisk brystkreft	Neoadjuvans: Gem 2000, Epi 60, ABX 175 mg/m ² , Neul 6 mg s.c., alt D1 q2 wk x 6, adjuvans: Gem 2000, ABX 220, Neul 6 mg D1 q2wk x 4	Denne neoadjuvansstudien er basert på GET-dataene fra Europa som viste høy aktivitet. Ved det nåværende regimet vil ABX erstatte T, eller Taxol
Fase II-preoperativt forsøk med Abraxan, etterfulgt av FEC (+ Herceptin etter behov) ved brystkreft	ABX 220 mg/m ² q2wk x 6, etterfulgt av FEC x 4 (+ Herceptin for Her2 + pts)	

Preklinisk studie av legemiddel-legemiddelinteraksjon	ABX + andre midler	
Fase II-neoadjuvans	(ABX + Herceptin) etterfulgt av Navelbin + Herceptin	
Randomisert fase II-forsøk for neoadjuvanskjemoterapi hos individer med brystkreft	TAC vs. AC etterfulgt av ABX + karbo vs. AC etterfulgt av ABX + karbo + Herceptin	For å evaluere AC etterfulgt av ABX/karbo eller ABX/karbo/Herceptin-kombinasjoner vs. TAC (et FDA-godkjent adjuvans-BC-regime) i neoadjuvanssetting
Fase II-neoadjuvansforsøk med Abraxan og kapecitabin ved lokalt fremskredet brystkreft	ABX: 200 mg/m ² D1; Xel: 1000 mg/m ² D1-14; q3wk x 4	
Fase II-forsøk med neoadjuvanskjemoterapi (NCT) med nanopartikkelpaklitaxel (ABI-007, Abraxan) hos kvinner med (intakt primær) brystkreft i kliniske stadier IIA, IIB, IIIA, IIIB og IV	ABX: 300 mg/m ² q3wk	

Ved lungekreft omfatter studiene:

Fase I/II-studie av Abraxan-monoterapi ved fremskredet førstelinje-NSCLC	ABX ukentlig	Det første fase II-forsøket med ABX kombinert med karbo ved NSCLC
--	--------------	---

Fase II-forsøk med ukentlig Abraxan pluss karboplatin ved førstelinje-NSCLC	ABX: 125 mg/m ² D1, 8, 15; karbo: AUC 6 D1; q4wk	
Et fase I-forsøk med karboplatin og Abraxan på en ukentlig plan og en plan for hver 3. uke hos individer med fremskredne ond- artede faste tumorer	Forgrening I: ABX 100, 125, 150 mg/m ² D1, 8, 15 q4wk; forgrening 2: ABX 220, 260, 300 mg/m ² D1 q3wk, karbo AUC6 ved begge forgreninger	Denne 2-forgrenede fase I-studie vil generere viktige data vedrørende ABX/karbo-kombinasjon for videre studier av denne kombinasjonen ved flere sykdommer
Fase II-studie av ABI-007 (Abraxan) og karboplatin ved fremskredet ikke-småcellet lungekreft	ABX-nivå (a): 225 mg/m ² ; nivå (b): 260 mg/m ² ; nivå (3): 300 mg/m ² ; q3wk karbo fast ved AUC6 q3wk	Denne fase II-NSCLC-studien vil generere data for et fremtidig fase III-registreringsforsøk ved lungekreft
Fase I-studie av ABI-007 (Abraxan) og karboplatin	ABX q3wk	
Fase I/II-studie av Abraxan + Alimta for andrelinje-NSCLC	TBD	ABX og Alimta kan være en lovende kombinasjon på grunn av de ikke-overlap- pende toksisitetsprofiler
Fase I/II-forsøk med Abraxan + cisplatin ved fremskredet NSCLC		
Fase I/II-studie av Abraxan, Navelbin og cisplatin for behandling av fremskredet NSCLC		
Fase II-ABX-monoterapi ved førstelinje-NSCLC	ABX 260 mg/m ² q3wk	Førstelinje-ABX-forsøket ved NSCLC
Fase II-studie med Abraxan-monoterapi ved andrelinje-NSCLC	Gruppe 1: ABX q3wk; gruppe 2: ABX ukentlig. Doser TBD	
Fase I/II-forsøk med ukentlig Abraxan og karboplatin ved fremskredet NSCLC	Førstelinje	

Studier av prostatakreft omfatter:

Randomisert fase II-ABX ukentlig vs. Q3W ved frontlinje-HRP	100 mg/m ² ukentlig vs. 260 mg/m ² q3wk	
Fase II-ABX ved førstelinjeprostata-kreft	Ukentlig ABX	Fase II-studie av ukentlig ABX ved førstelinje-HRPC
Fase II-neoadjuvansstudie	TBD	Et flersenter-neoadjuvansforsøk med ABX ved prostatakraft pluss biomarkørstudie
Fase II-ABX 100 mg ukentlig uten avbrudd		

Studier av eggstokkreft omfatter:

Fase II-studie med Abraxan for behandling av fremskredet eggstokkreft (tredjelinje)	TBD	
Fase I-studie med Abraxan + karbo for behandling av fremskredet eggstokkreft	ABX ukentlig + karbo AUC 6	
Et fase II-forsøk med Abraxan/karboplatin ved tilbakevendende eggstokkreft		

5

Studier av kjemostråling omfatter:

Fase I/II-forsøk med Abraxan kombinert med stråling ved NSCLC	TBD	
Abraxan kombinert med stråling	Dyremodell	
H&N (hode- og halskreft)	TBD	

Andre studier omfatter:

10

Fase II-studie med ABX ved behandling av gjenstridig eller tilbakevendende karsinom i	125 mg/m ² d1, 8, 15, q28 dager	
---	--	--

livmorhalsen		
Fase II ved nøyaktig behandlet (100 ABX) og ubehandlet (150 ABX) metastatisk melanom	26 → 70	
Fase II-enkeltbehandlingsbruk av ABI-007 for behandlingen av ikke-hematologiske ondartede kreftformer		
Abraxan kombinert med antiangiogene midler, f.eks. Avastin		
Abraxan kombinert med proteasominhibitorer, f.eks. Velcade		

Abraxan kombinert med EGFR-inhibitorer, f.eks. Tarceva		
Et randomisert fase-II-forsøk med ukentlig gemcitabin, Abraxan og utvendig stråling for lokalt fremskredet bukspyttkjertelkreft		

Eksempel 10

5 Kombinasjon av nanopartikkellegemidler ifølge oppfinnelsen med andre midler og behandlingsmåter

Lavere toksisitet av nanopartikkellegemidler ifølge oppfinnelsen som er beskrevet her, muliggjør kombinasjon med andre onkologilegemidler og andre behandlingsmåter med mer fordelaktig utfall. Disse omfatter nanopartikkelformer av pakli-
10 taxel, docetaxel, andre taxaner og analoger, geldanamyciner, kolchiciner og analoger, kombretastatiner og analoger, hydrofobe pyrimidinforbindelser, lomaiviticiner og analoger, inkludert forbindelser med lomaiviticinkjernestrukturene, epotiloner og analoger, diskodermolid og analoger og lignende. Legemidlene ifølge oppfinnelsen kan kombineres med paklitaxel, docetaxel, karboplatin, cisplatin, andre platiner, doksorubicin, epirubicin,
15 syklofosamid, ifosamid, gemcitabin, kapecitabin, vinorelbin, topotekan, irinotekan, tamoksifen, kamptoteciner, 5-FU, EMP, etoposid, metotraksat og lignende.

Eksempel 11

Kombinasjon av Abraxan med karboplatin og Herceptin

Kombinasjonen av Taxol og karboplatin har oppvist betydelig effekt mot metastatisk brystkreft. På en ukentlig plan kan, ved denne kombinasjonen, Taxol doseres med bare opptil 80 mg/m². Høyere doser kan ikke tolereres på grunn av toksisitet. I tillegg får HER-2-positive individer større nytte når Herceptin er inkludert i deres terapeutiske regime. Denne "open-label" fase II-studie ble utført for å bestemme den synergistiske terapeutiske effekten av ABI-007 (Abraxan) sammen med disse midlene. Denne studien ble initiert for å evaluere sikkerheten og antitumoraktiviteten til ABI-007/karboplatin sammen med Herceptin for individer med HER-2-positiv sykdom. ABI-007 ble gitt i kombinasjon med karboplatin og Herceptin administrert intravenøst ukentlig til individer med HER-2-positiv, fremskredet brystkreft. En gruppe med tre individer fikk ABI-007 ved en dose på 75 mg/m² i.v., etterfulgt av karboplatin ved mål-AUC = 2 ukentlig og Herceptin-infusjon (4 mg/kg i uke 1 og 2 mg/kg i alle etterfølgende uker) for én syklus. Disse individene tolererte legemidlet svært godt, så for alle etterfølgende sykluser og individer ble dosen av ABI-007 opptrappet til 100 mg/m². Seks individer er hittil blitt behandlet. Av de fire individene som ble evaluert med hensyn til respons, oppviste alle fire (100 %) en respons på behandlingen. Det bør legges merke til at på grunn av lavere toksisitet av Abraxan kunne det gis en høyere total paklitaxeldose sammenlignet med Taxol, med resulterende fordeler for individene.

Eksempel 12

Kombinasjon av Abraxan og karboplatin

Kombinasjonen av Taxol og karboplatin har oppvist betydelig effekt ved lungekreft. En annen studie med Abraxan i kombinasjon med karboplatin på en 3-ukentlig plan hos individer med lungekreft pågår.

Eksempel 13

Anvendelse av Abraxan i kombinasjon med stråling

Eksempel 13a

Abraxan kombinert med klinisk strålebehandling øker terapeutisk effekt og reduserer normal vevstoksitet. Abraxan brukes for å øke den terapeutiske gevinsten ved strålebehandling for tumorer; for å øke tumorrespons på enkelt- og oppdelt stråling; for å øke normal vevsrespons på stråling og for å øke terapeutisk strålebehandlingsforhold.

Et murint eggstokkarsinom betegnet OCa-I, som er blitt undersøkt grundig, ble brukt. Først fastsettes optimal timing for Abraxan-administrering i forhold til lokal tumorstråling til å gi maksimal antitumoreffekt. Tumor genereres i det høyre bakbenet til mus ved hjelp av i.m.-injeksjon av tumorceller, og behandling initieres når tumorene når 8

mm i størrelse. Mus behandles med 10 Gy enkeltdosestråling, en enkeltdose på Abraxan eller med kombinasjonsbehandling med Abraxan gitt til forskjellige tidspunkter 5 dager før til 1 dag etter stråling. En dose Abraxan som er lik med ca. 1,5 ganger mer enn den maksimalt tolererte dose av paklitaxel anvendes, en dose på 90 mg/kg. Slutt punktet for effekten er

5 tumorvekstutsettelse. Gruppene består av åtte mus hver. Tumorer genereres og behandles som beskrevet i mål 1. Slutt punktet for effekten er tumorvekstutsettelse. Tumorer bestråles med 5, 7,5 eller 10 Gy avgitt enten i en eneste dose eller i oppdelte doser på 1, 1,5 eller 2 Gy stråling daglig i 5 på hverandre følgende dager. Ettersom Abraxan bibeholdes i tumoren i

10 Abraxan én gang ved begynnelsen av strålingsregimet. Ettersom det ultimate mål i klinisk strålebehandling er å oppnå tumorhelbredelse, bestemmes potensialet til Abraxan for å øke strålingshelbredeligheten. Det samme skjemaet som beskrevet for den oppdelte tumorvekstutsettelsesstudien brukes, bortsett fra at det gis en rekke doser fra 2 til 16 Gy daglig i 5 på hverandre følgende dager (total stråledose 10-80 Gy). Tumorer følges opp med

15 hensyn til regresjon og gjenvekst i opptil 120 dager etter bestråling, og da bestemmes TCD50 (den stråldosen som trengs for å gi lokal tumorhelbredelse hos 50 % av dyr). Det finnes to TCD50-analyser: bare stråling og Abraxan pluss stråling, og hver analyse består av 10 stråledosegrupper inneholdende 15 mus hver. For å gi terapeutisk gevinst må ethvert strålingsforsterkende middel, inkludert Abraxan, øke tumorstrålingsrespons mer enn å øke

20 normal vevsskade ved stråling. Skade på tynntarmslimhinne, et svært proliferativt vev påvirket av taxaner, fastlegges. Tynntarmsmikrokolonianalysen brukes for å bestemme overlevelsen til kryptepitelceller i tynntarmen til mus eksponert for stråling. Mus ble eksponert for helkroppsbestråling (WBI) med daglige doser av røntgenstråler varierende fra 3 til 7 Gy i 5 på hverandre følgende dager. Musene behandles med Abraxan ved en

25 ekvivalent paklitaxeldose på 80 mg/kg, administrert i.v. 24 timer før den første dosen av WBI og ble avlivet 3,5 dager etter den siste dosen av WBI. Tynntarmen prepareres for histologisk undersøkelse, og antallet regenererende krypter i tynntarmstverrsnitt telles. For å konstruere strålingsoverlevelseskurver konverteres antallet regenererende krypter til antallet overlevende celler.

Eksempel 13b

Formålet ved denne studien var å fastlegge hvorvidt ABI-007 (a) som et enkeltmiddel har antitumoraktivitet mot det syngene murine eggstokkarsinom OCa-I, og (b) øke strålingsresponsen til OCa-I-tumorer i et kombinert behandlingsregime, som beskrevet i

35 det forutgående eksempel, med de følgende modifikasjoner.

OCa-I-tumorceller ble injisert i.m. i bakbenet til C3H-mus. Etter at tumorer hadde vokst til en gjennomsnittlig diameter på 7 mm, ble det initiert enkeltbehandling med lokal stråling (10 Gy) på det tumorbærende ben, ABI-007 90 mg/kg i.v., eller på begge ben.

For å bestemme den optimale behandlingsplan ble ABI-007 gitt fra 5 dager til 9 timer før stråling, samt 24 timer etter stråling. Behandlingssluttpunkt var absolutt tumorvekst-utsettelse (AGD), definert som forskjellen i dager til vekst fra 7-12 mm i diameter mellom behandlede og ubehandlede tumorer. For grupper behandlet med kombinasjonen av ABI-007 og stråling ble forsterkningsfaktoren (EF) beregnet som forholdet mellom differansen i dager til vekst fra 7 til 12 mm mellom tumorer behandlet med kombinasjonen og de som ble behandlet med ABI-007 alene, til AGD for tumorer kun behandlet med stråling. For å fastlegge den strålingsforsterkende effekt av ABI-007 for et oppdelt strålingsregime på sluttpunkttumorhelbredelsen ble det utført en TCD50-analyse og analysert 140 dager etter behandling. Totale doser fra 5 til 80 Gy i fem daglige fraksjoner ble administrert enten alene eller kombinert med ABI-007 24 timer før den første stråledosen.

Som et enkeltmiddel forlenget ABI-007 signifikant vekstutsettelsen for OCa-I-tumoren (37 dager) sammenlignet med 16 dager for ubehandlede tumorer. ABI-007 som enkeltmiddel var mer effektivt enn en enkeltdose på 10 Gy, som resulterte i en utsettelse på 29 dager. For kombinerte behandlingsregimer ga ABI-007 gitt til hvilket som helst tidspunkt opptil 5 dager før stråling en supraadditiv antitumoreffekt. EF var 1,3, 1,4, 2,4, 2,3, 1,9 og 1,6 ved intervaller mellom behandling på henholdsvis 9 timer, 24 timer og 2, 3, 4 og 5 dager. Når ABI-007 ble gitt etter stråling, var den kombinerte antitumorbehandlingseffekten mindre enn additiv. Kombinert behandling med ABI-007 og stråling hadde også en signifikant effekt på tumorhelbredelse ved å endre TCD50 ved 55,3 Gy for tumorer behandlet med stråling alene til 43,9 Gy for dem behandlet med kombinasjonen (EF 1,3).

Dette forsøket viste at ABI-007 har enkeltmiddelantitumoraktivitet mot OCa-I og øker effekten av strålebehandling når det gis flere dager før. Som vist tidligere for paklitaxel og docetaxel, er strålingforsterkningen sannsynligvis et resultat av flere mekanismer, med en cellyklusstans i G2/M som dominerende ved kortvarige behandlingsintervaller og tumorreoksygenering ved mer langvarige intervaller.

Eksempel 14

Kombinasjon av Abraxan og tyrosinkinaseinhibitorer

Pulsdosering av gefitinib i kombinasjon med anvendelsen av Abraxan er nyttig for å inhibere proliferasjonen av EGFr-uttrykkende tumorer. 120 nakne mus ble inokulert med BT474-tumorceller, hvorved man fikk minst 90 mus som bærer BT474-xenotransplantattumorer, og det ble splittet opp i 18 forsøksforgreninger (fem mus i hver). Forgrening 1-mus fikk kontrollinjeksjoner i.v. Alle andre mus fikk ukentlige injeksjoner i.v. av Abraxan ved 50 mg/kg i 3 uker. Forgrening 2 fikk Abraxan alene. Forgreningene 3, 4, 5, 6, 7, 8 fikk ukentlig Abraxan etter 2 dager med en gefitinibpuls ved økende doser. Forgreningene 9, 10, 11, 12, 13 fikk ukentlig Abraxan etter én dag med en gefitinibpuls ved økende doser. Forgreningene 14, 15, 16, 17, 18 fikk ukentlig Abraxan sammen med administrering hver

dag av gefitinib ved økende doser. Den maksimalt tolererte dose av gefitinib som kan gis i en 1- eller 2-dagers puls forut for ukentlig Abraxan eller ved kontinuerlig administrering med Abraxan, er fastslått. I tillegg vil måling av antitumorresponser bestemme hvorvidt det fore-

5 Disse dataene brukes til å velge ut den optimale dosen av pulsgefitinib og den for kontinuerlig daglig gefitinib gitt sammen med Abraxan.

120 nakne mus ble inokulert med BT474-tumorceller, hvorved man fikk 90 mus som bærer tumorer. Disse musene splittes opp i seks grupper (15 i hver). Forgrening 1 får kontrollinjeksjoner i.v. Forgrening 2 får Abraxan ved 50 mg/kg i.v. ukentlig i 3 uker.

10 Forgrening 3 får oral gefitinib ved 150 mg/kg/dag. Forgrening 4 får Abraxan ved 50 mg/kg sammen med daglig gefitinib ved den tidligere fastlagte dosen. Forgrening 5 får Abraxan ved 50 mg/kg etter en gefitinibpuls ved den tidligere fastlagte dose og varighet. Forgrening 6 får bare en ukentlig gefitinibpuls ved den tidligere fastlagte dosen. Etter 3 ukers behandling følges musene inntil kontroller når maksimalt tillatte tumorstørrelser.

15

Eksempel 15

Fase II-studie av ukentlig, dosetett nab-paklitaxel (Abraxan), karboplatin med trastuzumab som førstelinjebehandling av fremskredet HER-2-positiv brystkreft

Denne studien siktet mot å evaluere (1) sikkerheten og tolererbarheten; og (2) den objektive responsgrad på ukentlig dosetett trastuzumab/Abraxan/karboplatin som
20 cytotoksisk førstelinjeterapi for pasienter med fremskredet/metastatisk (adenokarsinom, stadium IV) HER-2-overuttrykkende brystkreft. Trastuzumab er et monoklonal antistoff, også kjent som Herceptin, som binder seg til det ekstracellulære segmentet av erbB2-reseptoren.

25 I korte trekk ble det inkludert pasienter uten nylig cytotoksisk behandling eller strålebehandling. Doser av Abraxan ble trappet opp fra 75 mg/m² som 30 minutters innsprøytinger i.v. på dagene 1, 8, 15, og opptil 100 mg/m² for etterfølgende sykluser i henhold til standardregelen 3 + 3. Karboplatin AUC = 2 ble gitt som 30-60 minutters innsprøytinger i.v. på dagene 1, 8, 15, og i en initiell 29 dagers syklus. Trastuzumab ble gitt
30 som 30-90 minutters innsprøyting i.v. på dagene 1, 8, 15, 22 ved en dose på 4 mg/kg i uke 1, og 2 mg/kg i alle etterfølgende uker.

For åtte av ni pasienter evaluerbare for respons var responsgraden (bekreftet pluss ubekreftet) 63 % med 38 % stabil sykdom. De mest vanlige toksisiteter var nøyttropeni (grad 3: 44 %; grad 4: 11 %) og leukocytopeni (33 %).

35 Disse resultatene tyder på at trastuzumab pluss Abraxan pluss karboplatin oppviste en høy grad av antitumoraktivitet med akseptbar tolererbarhet som en førstelinjebehandling for MBC.

Eksempel 16

Fase II-forsøk med kapecitabin pluss nab-paklitaxel (Abraxan) i førstelinjebehandlingen av metastatisk brystkreft

Formålet ved denne fase II-studien var å evaluere sikkerheten, 5 virkningsfullheten (tid frem til progresjon og total overlevelse) og livskvaliteten til pasienter med MBC som fikk kapecitabin i kombinasjon med Abraxan. Kapecitabin er et fluor-pyrimidinkarbat, også kjent som Xeloda, som er blitt påvist å ha vesentlig virkningsfullhet alene og i kombinasjon med taxaner ved behandlingen av MBC.

10 Ved denne "open-label" enforgreningsstudien ble Abraxan 125 mg/m² gitt ved i.v. innsprøyting på dag 1 og dag 8 hver 3. uke pluss kapecitabin 825 mg/m² gitt oralt to ganger daglig på dagene 1-14 hver 3. uke. Pasienter var HER-2/neu-negative med en forventet levetid på mer enn 3 måneder. Pasienter hadde ikke noen tidligere kjemoterapi for metastatisk sykdom, ingen tidligere kapecitabinbehandling og ingen tidligere fluorpyrimidinbehandling og paklitaxelkjemoterapi gitt i en adjuvanssetting.

15 12 pasienter er blitt innrullert med sikkerhetsanalyse fullført på de første seks pasientene og responsgrad evaluerbar etter to sykluser hos de første åtte pasientene. Det var ingen unike eller uventede toksisiteter med noen toksisiteter av grad 4 eller neuropati større enn grad 1. Responsdata ble bekreftet for bare de første to syklusene med behandling (første evalueringspunkt) hos seks pasienter. To pasienter har fullført seks sykluser med én 20 partiell respons og én stabil sykdom. Av de første åtte pasientene etter to sykluser hadde to partielle responser og fire stabil sykdom.

Disse resultatene viser at kombinasjon av kapecitabin og ukentlig Abraxan ved effektive doser er gjennomførbare uten noen nye toksisiteter hittil. Abraxan-relatert toksisitet var hovedsakelig nøytropeni uten kliniske følger, og hånd-fotsyndrom var 25 hovedtoksisiteten til kapecitabin.

Eksempel 17Pilotstudie av dosetett doksorubicin pluss syklofosfamid, etterfulgt av nab-paklitaxel (Abraxan) hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium

Formålet ved denne studien var å evaluere toksisiteten til doksorubicin (adriamycin) pluss syklofosfamid, etterfulgt av Abraxan ved brystkreft i tidlig stadium.

Pasienter hadde opererbart, histologisk bekreftet brystadenokarsinom i et tidlig stadium. Pasientene fikk doksorubicin (adriamycin) 60 mg/m² pluss syklofosfamid 600 mg/m² (AC) annenhver uke i fire sykluser, etterfulgt av Abraxan 260 mg/m² annenhver uke i fire sykluser.

30 pasienter fikk fire sykluser med AC, og 27 av 29 pasienter fikk fire sykluser med Abraxan; 33 % av pasientene fikk pegfilgrastim (Neulasta) for mangel på bedring av ANC (absolutt nøytrofilitelling) under Abraxan-behandling. Ni pasienter (31 %) hadde Abraxan-dosereduksjoner på grunn av ikke-hematologisk toksisitet. I alt ni pasienter hadde grad 2, og fire pasienter hadde grad 3 av perifer neuropati (PN); PN ble forbedret med ≥ 1 grad innen en median på 28 dager.

Disse resultatene angir at dosetett behandling med doksorubicin (60 mg/m²) pluss syklofosfamid (600 mg/m²) annenhver uke i fire sykluser etterfulgt av dosetett Abraxan (260 mg/m²) annenhver uke i fire sykluser ble godt tolerert hos pasienter med brystkreft i tidlig stadium.

Eksempel 18Ukentlig nab-paklitaxel (Abraxan) ved førstelinjebehandling av metastatisk brystkreft med trastuzumabtilsetning for HER-2/neu-positive pasienter

Formålet ved den herværende studie var å flytte ukentlig Abraxan til en frontlinjesetting og tilsette trastuzumab for HER2/neu-positive pasienter.

Denne fase II "open-label"-studien inkluderte 20 HER2-positive og 50 HER2-negative pasienter med lokalt fremskredet eller metastatisk brystkreft. Abraxan ble gitt ved 125 mg/m² ved 30 minutters innsprøyting i.v. på dagene 1, 8 og 15, etterfulgt av en hvileuke. Trastuzumab ble gitt side om side med studiebehandling for pasienter som var HER2-positive. Det primære slutt punktet var responsgrad, og de sekundære slutt punktene var tid inntil progresjon (TTP), totaloverlevelse (OS) og toksisitet.

I sikkerhetspopulasjonen fikk 23 pasienter en median med tre sykluser av Abraxan inntil i dag. Den mest vanlige behandlingsrelaterte skadelige hendelse var nøytropeni av grad 3 (8,7 %) uten noen skadelige hendelser av grad 4. Én av fire evaluerbare pasienter ga respons på behandling.

Eksempel 19Fase I-forsøk med nab-paklitaxel (Abraxan) og karboplatin

Målet med den nærværende studien var å bestemme den maksimalt tolererte dose av Abraxan (både ukentlig og hver 3. uke) med karboplatin AUC = 6, og å sammenligne effektene av administreringssekvens på farmakokinetikk (PK).

Pasienter med histologisk eller cytologisk dokumentert ondartethet som utviklet seg videre etter "standardbehandling", ble inkludert. Forgrening 1 fikk Abraxan hver 3. uke i et doseeskalerende format basert på syklus 1-toksisiteter (220, 260, 300, 340 mg/m²) hver 3. uke, etterfulgt av karboplatin AUC = 6. Forgrening 2 fikk ukentlig (dagene 1, 8, 15, etterfulgt av 1 uke av) Abraxan (100, 125, 150 mg/m²), etterfulgt av karboplatin AUC = 6. For PK-delen av studien ble Abraxan etterfulgt av karboplatin i syklus 1, og administreringsrekkefølgen ble reversert i syklus 2 med PK-nivåer bestemt først ved 6, 24, 48 og 72 timer.

Med administreringsplanen for hver 3. uke var nøytropeni, trombocytopeni og neuropati de mest vanlige toksisiteter av grad 3/4 (3/17 av hver). For den ukentlige planen var nøytropeni 5/13 den mest vanlige toksisiteten av grad 3/4. De beste responsene på ukentlig administrering ved den høyeste dosen på 125 mg/m² (n = 6) var to partielle responser (bukspyttkjertelkreft, melanom) og to stabil sykdom (NSCLC). De beste responsene på administreringen hver 3. uke ved den høyeste dosen på 340 mg/m² (n = 5) var én stabil sykdom (NSCLC) og to partielle responser (SCLC, spiserør).

Disse dataene indikerer aktivitet av kombinasjon av Abraxan og karboplatin. MTD for den ukentlige administreringen var 300 mg/m², og 100 mg/m² for administreringen én gang hver 3. uke.

Eksempel 20

Fase II-forsøk med dosetett gemcitabin, epirubicin og nab-paklitaxel (Abraxan) (GEA) ved lokalt fremskredet inflammatorisk brystkreft

I en "open-label" fase II-studie ble det instituert et induksjons-/neoadjuvansbehandlingsregime før lokal intervensjon. Behandlingsregimet var gemcitabin 2000 mg/m² i.v. annenhver uke i seks sykluser, epirubicin 50 mg/m² annenhver uke i seks sykluser, Abraxan 175 mg/m² annenhver uke i seks sykluser, med pegfilgrastim 6 mg s.c. på dag 2 annenhver uke. Det postoperative adjuvansbehandlingsregimet etter lokal intervensjon var gemcitabin 2000 mg/m² annenhver uke i fire sykluser, Abraxan 220 mg/m² annenhver uke i fire sykluser og pegfilgrastim 6 mg s.c. på dag 2 annenhver uke. Pasienter inkluderte kvinner med histologisk bekreftet, lokalt fremskredet inflammatorisk adenokarsinom i brystet.

Eksempel 21

Cytotoksisk aktivitet av nab-rapamycin i kombinasjon med Abraxan på vaskulære glattmuskelceller

Vaskulære glattmuskelceller (VSMC) ble inokulert på 96-brønners plater i nærvær av økende konsentrasjoner av nab-rapamycin og 0 μM , 1 μM , 10 μM eller 100 μM Abraxan (ABI-007). For å evaluere den cytotoksiske effekten av nab-rapamycin og Abraxan ble behandlede VSMC-er farget med etidiumhomodimer-1 (Invitrogen, Carlsbad CA) og analysert med hensyn til rød fluorescens. Etidiumhomodimer-1 er en høyaffinitets- og fluorescensnukleinsyrefarge som bare er i stand til å passere gjennom kompromitterte membraner med døde celler for å farge nukleinsyrer. Som vist i fig. 7A, oppviste nab-rapamycin i seg selv doseavhengig celledreping, som demonstrert ved økende fluorescens. Celledreping ved hjelp av nab-rapamycin ble ikke forbedret ved hjelp av Abraxan ved 1 μM eller 10 μM ; den ble imidlertid sterkt forbedret ved hjelp av Abraxan ved 100 μM (ANOVA, $p < 0,0001$). Celler farget med etidiumhomodimer-1 som vist i fig. 7A, ble også eksponert for kalsein. Kalsein AM (Invitrogen) er et ikke-fluorescerende molekyl som hydrolyseres til fluorescerende kalsein ved hjelp av ikke-spesifikke cytosoliske esteraser. Levende celler eksponert for kalsein AM oppviser lysegrønn fluorescens siden de er i stand til å generere det fluorescerende produktet og bibeholde det. Som vist i fig. 7B, oppviste nab-rapamycin doseavhengig cytotoksisk aktivitet, som vist ved hjelp av en redusert mengde fluorescerende farging ved hjelp av kalsein. Denne reduksjonen i fluorescens ble økt ved hjelp av saminkubasjon med Abraxan på en doseavhengig måte. ANOVA-statistikk ga $p < 0,0001$ ved alle legemiddelkonsentrasjoner av Abraxan.

Eksempel 22

Cytotoksisk aktivitet av nab-rapamycin i kombinasjon med Abraxan mot HT29(humant tykktarmskarsinom)-tumor xenotransplantat

Nakne mus ble implantert med 10^6 HT29-celler på deres høyre sider.

Behandling ble startet opp så snart tumoren var merkbar og var større enn 100-200 mm^3 . Musene ble sortert vilkårlig i fire grupper ($n = 8$ pr. gruppe). Gruppe 1 fikk saltoppløsning tre ganger ukentlig i 4 uker, i.v.; gruppe 2 fikk Abraxan ved 10 mg/kg, daglig i 5 dager, i.p.; gruppe 3 fikk nab-rapamycin ved 40 mg/kg, tre ganger ukentlig i 4 uker, i.v.; og gruppe 4 fikk både nab-rapamycin (40 mg/kg, tre ganger ukentlig i 4 uker, i.v.) og Abraxan (10 mg/kg, daglig i 5 dager, i.p.). Som vist i fig. 8, var tumorundertrykkelsen større for kombinasjonsbehandlingen med Abraxan pluss nab-rapamycin enn for begge gruppene med enkeltbehandling.

Eksempel 23

Cytotoksisk aktivitet av nab-17-AAG i kombinasjon med Abraxan mot H358(human lungekarsinom)-tumor xenotransplantat

Nakne mus fikk implantert 10^7 H358-celler på deres høyre sider. Behandling ble startet opp så snart tumoren var merkbar og var større enn 100-200 mm^3 . Musene ble

sortert vilkårlig i fire grupper (n = 8 pr. gruppe). Gruppe 1 fikk saltoppløsning tre ganger ukentlig i 4 uker, i.v.; gruppe 2 fikk Abraxan ved 10 mg/kg, daglig i 5 dager, i.p.; gruppe 3 fikk nab-17-AAG ved 80 mg/kg, tre ganger ukentlig i 4 uker, i.v.; og gruppe 4 fikk både nab-17-AAG (80 mg/kg, tre ganger ukentlig i 4 uker, i.v.) og Abraxan (10 mg/kg, daglig i 5 dager, i.p.). Som vist i fig. 9, var tumorundertrykkelsen større for kombinasjonsbehandlingen med nab-17-AAG pluss Abraxan enn for begge gruppene med enkeltbehandling.

Eksempel 24

Abraxan (ABI-007) reduserer tumorvekst i MDA-MB-231-humantumorxenotransplantater og induserer nekrose, hypoksi og VEGF-A-ekspressjon

MDA-MB-231-humanbrystkreftxenotransplantater ble ortotopisk implantert i brystfettputene til nakne (nu/nu) hunnmus. Da det gjennomsnittlige tumorvolum nådde 230 mm³, ble musene vilkårlig fordelt i grupper med fem dyr og behandlet med saltoppløsning, Taxol, Abraxan eller doksorubicin. Taxol ble administrert ved 10 mg/kg/dag, Abraxan ble administrert ved 15 mg/kg/dag, og doksorubicin ble administrert ved 10 mg/kg/dag. Alle legemidlene og kontrollsaltoppløsningen ble administrert i.v. i et volum på 100 µl daglig i 5 dager. Mus ble avlivet, tumorer ble innhøstet, og tumorcelleekstrakter ble fremstilt. VEGF-A-proteinnivåer i tumorekstrakter ble bestemt ved hjelp av ELISA. I noen tilfeller ble tumorer fra mus behandlet med Abraxan analysert ved hjelp av histologi.

Tabell 4

Behandling	Doseplan	Gjennomsnittlig tumorvolum (mm ³)	% TGI	VEGF-A (pg/mg protein)
Saltoppløsningskontroll	100 µl gdx5	523 ± 79		337 ± 51
Taxol	10 mg/kg/dag qdx5	231 ± 32	56	664 ± 66
Abraxan	15 mg/kg/dag qdx5	187 ± 29	64	890 ± 82
Doksorubicin	10 mg/kg/dag qdx5	287 ± 56	45	754 ± 49

Som vist i tabell 4, inhiberte Taxol, Abraxan og doksorubicin all tumorvekst som representert ved en reduksjon i tumorvolum sammenlignet med saltoppløsningsbehandlede kontrolldyr. Tumorvekstinhibering (TGI) ble beregnet ved å sammenligne gjennomsnittlig tumorvolum i testgrupper med den i kontrollgruppen ved den

siste målingen av kontrollgruppen. Tumorvekstinhibering var størst hos mus behandlet med Abraxan (64 % inhibering). Taxol og doksorubicin oppviste tumorvekstinhibering på henholdsvis 56 % og 45 %.

Nivåer av VEGF-A-protein i tumorcelleekstrakter ble målt ved hjelp av ELISA og påvist å være forøkt i tumorer fra mus behandlet med Taxol, Abraxan og doksorubicin. VEGF-A-proteinnivåer var høyest i tumorer fra mus behandlet med Abraxan (164 % økning), etterfulgt av doksorubicin (124 %) og Taxol (97 %).

Tumorer ble innhøstet fra saltoppløsningsbehandlede kontrollmus og Abraxan-behandlede mus 1 uke etter den siste injeksjonen av Abraxan. Tumorene ble evaluert med hensyn til nekrostedet og med hensyn til tilstedeværelsen av hypoksiske celler. Hypoksiske celler ble identifisert ved hjelp av immunhistokjemisk påvisning av pimonidazol-proteinkonjugater. Som vist i figur 10, ble inhibering av tumorvekst i Abraxan-behandlede mus ledsaget av nekrose (fig. 10B) og hypoksi (fig. 10D) i tumorvevet. Nekrose og hypoksi ble ikke observert i tumorvev fra saltoppløsningsbehandlede kontrollmus (fig. 10A og fig. 10C).

Eksempel 25

Effekter av VEGF-A og Avastin på Abraxan-indusert cytotoxiskitet *in vitro*

I tillegg til stimuleringen av tumorangiogenese ved å virke på vaskulære endotelceller, er det mulig at det utskilte VEGF-A også kunne virke på tumorceller som oppviser VEGF-A-reseptorer (VEGF-R). MDA-MB-231-celler uttrykte VEGF-R2, mens HepG2-celler uttrykte VEGF-R1, og PC3-prostatatumorceller uttrykte både VEGF-R1 og VEGF-R2 (data ikke vist).

Effekten av VEGF-A eller et anti-VEGF-antistoff (Avastin) på Abraxan-indusert cytotoxiskitet ble fastlagt i en cellulær cytotoxiskitetsanalyse *in vitro*. Celler ble behandlet med Abraxan i et konsentrasjonsområde (1-24 nM). Celler ble også behandlet med VEGF-A eller Avastin, og cytotoxiskitet ble sammenlignet med celler behandles med Abraxan alene. Som vist i fig. 11A, reduserte tilsetning av VEGF-A cytotoxiskiteten *in vitro* av Abraxan. I motsetning til dette økte tilsetningen av Avastin cytotoxiskiteten *in vitro* av Abraxan (fig. 11A).

Lignende resultater ble observert i en klonogen analyse *in vitro*. Celler ble behandlet med saltoppløsningskontroll, Abraxan alene, VEGF-A alene, Avastin alene, Abraxan + VEGF-A eller Abraxan + Avastin. Som vist i fig. 11B, reduserte Abraxan det gjennomsnittlige antall kolonier dannet sammenlignet med saltoppløsningskontroll. Behandling med VEGF-2 alene økte antallet kolonier som ble dannet, mens behandling med Avastin alene resulterte i en svak reduksjon i antallet kolonier som ble dannet. Tilsetningen av VEGF-A til Abraxan-behandlede celler reduserte den cytotoxiske effekten, noe som resulterte i et høyere antall kolonier dannet sammenlignet med Abraxan alene. Tilsetningen

av Avastin til Abraxan-behandlede celler syntes å ha en synergistisk effekt som oppviser en økning i cytotoxiskitet (som vist ved hjelp av en skarp reduksjon i antall kolonier dannet) i forhold til nivået observert med Abraxan eller Avastin alene.

5 Eksempel 26

Abraxan (ABI-007) i kombinasjon med Avastin reduserer tumorvekst i MDA-MB-231-tumorxenotransplantater

Luciferaseuttrykkende MDA-MB-231-humanbrystkreftxenotransplantater ble implantert ortotopisk i brystfettputene hos nakne (nu/nu) hunnmus. Da det gjennomsnittlige tumorvolumet nådde 230 mm³, ble musene vilkårlig fordelt i grupper på fem dyr og behandlet med saltoppløsning, Abraxan, Avastin eller en kombinasjon av Abraxan pluss Avastin. Abraxan, enten alene eller i kombinasjon, ble administrert ved 10 mg/kg/dag daglig i 5 dager i to sykluser atskilt med 1 uke. Avastin ble administrert etter de to syklusene med Abraxan ved doseringer på 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 8 mg/kg to ganger ukentlig i 6 uker. Avastin alene ble administrert ved en dosering på 4 mg/kg samtidig som mus i kombinasjonsbehandling. Mus ble overvåket med hensyn til tumorvekst og legemiddeltoksisitet. Mus ble avlivet da det gjennomsnittlige tumorvolum i den saltoppløsningsbehandlede kontrollgruppen nådde 2000 mm³.

Tabell 5

Behandling	Avastin-dose	Gjennomsnitt- lig tumorvolum (mm ³)	% TGI	% fullstendig regresjon ³
Saltoppløsnings-kontroll		2391 ± 432		0
Abraxan (ABX)		117 ± 38	95,11	0
Avastin	4 mg/kg	2089 ± 251	12,56	0
ABX + Avastin	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	20 (1/5)
ABX + Avastin	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	40 (2/5)
ABX + Avastin	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	40 (2/5)

Det ble ikke observert noen toksisitet i noen behandlingsgruppe.

- 5 Tumorvekstinhibering (TGI) ble beregnet ved å sammenligne gjennomsnittlig tumorvolum i testgrupper med det i kontrollgruppen ved den siste målingen av kontrollgruppen. Som vist i tabell 5 og i fig. 12, inhiberte Avastin ved en dose på 4 mg/kg ikke signifikant vekst av primærtumorer (12,56 % inhibering). Abraxan og Avastin i kombinasjonsbehandling ga et signifikant bedre utfall enn Avastin alene, med tumorinhibering varierende fra 94,23 % til 10 98,49 %. Abraxan i kombinasjon med Avastin ved de to høyeste dosene ga et bedre utfall enn Abraxan alene (97,49 eller 98,49 % sammenlignet med 95,11 % inhibering). Abraxan og Avastin i kombinasjon resulterte i regresjon av tumorer hos behandlede mus hvor fullstendig regresjon refererte til mus uten noen målbare tumorer på dag 65. Fem av femten (30 %) mus behandlet med en kombinasjon av Abraxan og Avastin oppviste fullstendig 15 tumorregresjon; tumorer hos de gjenværende mus ble redusert med 90 % sammenlignet med kontroller.

Eksempel 27

- 20 Abraxan (ABI-007) i kombinasjon med Avastin reduserer tumormetastase i MDA-MB-231-tumorxenotransplantater

- Som beskrevet i eksempel 25, ble luciferaseuttrykkende MDA-MB-231-humanbrystkreftxenotransplantater implantert ortotopisk i brystfettputene til nakne (nu/nu) hunnmus. Da det gjennomsnittlige tumorvolum nådde 230 mm³, ble musene vilkårlig fordelt i grupper og behandlet med saltoppløsning (n = 10), Abraxan (n = 5), Avastin (n = 5) eller 25 en kombinasjon av Abraxan pluss Avastin (n = 5). Abraxan ble, enten alene eller i kombinasjon, administrert ved 10 mg/kg/dag daglig i 5 dager i to sykluser atskilt med 1 uke. Avastin ble administrert etter de to syklusene med Abraxan ved doseringer på 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 8 mg/kg to ganger ukentlig i 6 uker. Avastin alene ble administrert ved en dosering på 4 mg/kg samtidig som mus i kombinasjonsbehandling. Mus ble avlivet når det

gjennomsnittlig tumorvolum i den saltoppløsningsbehandlede kontrollgruppen nådde 2000 mm³. Aksillære lymfeknuter og begge lungelappene ble fjernet fra hver mus, og det ble fremstilt celleekstrakter. Tilstedeværelsen av MDA-MB-231-celler i disse vevene ble evaluert ved analyse av luciferaseaktivitet, og var en indikator på metastase fra primærtumoren. Luciferaseaktivitet ble målt i ekstrakter fra ti lymfeknuter og lungelappene på dagen for avliving (dag 65 etter tumorimplantasjon). En større verdi enn 500 lysenheter pr. 20 µl lysat ble gradert som positiv for tilstedeværelsen av MDA-MB-231-celler, og for metastaseutbredelse.

Tabell 6

Behandling	Avastin-dose	Lymfeknutemetastase		Pulmonal metastase	
		Utbredelse	P-verdi	Utbredelse	P-verdi
Saltoppløsningskontroll		10/10 (100 %)		7/10 (70 %)	
Abraxan (ABX)		5/5 (100 %)	-	4/5 (80 %)	-
Avastin	4 mg/kg	5/5 (100 %)	-	3/5 (60 %)	NS
ABX + Avastin	2 mg/kg	5/5 (100 %)	-	1/5 (20 %)	0,045
ABX + Avastin	4 mg/kg	2/5 (40 %)	0,022	2/5 (40 %)	NS
ABX + Avastin	8 mg/kg	2/5 (40 %)	0,022	0/5 (0 %)	0,025

Som vist i tabell 6, syntes behandling med Abraxan eller Avastin alene ikke å ha noen effekt på utbredelsen av tumormetastase til lymfeknutene, som analysert ved hjelp av luciferaseaktivitet i celleekstrakter. Slik den er brukt her, henviser utbredelse til tilstedeværelsen av luciferaseaktivitet i vev fra hver mus. Abraxan i kombinasjon med Avastin oppviste en signifikant effekt på tumormetastase. Utbredelse av metastaser falt til 40 % i grupper behandlet med Abraxan og Avastin ved de to høyeste doseringene på 4 mg/kg og 8 mg/kg (P-verdi = 0,022; hvor P-verdien ble generert ved analysen av forskjell mellom test- og kontrollgrupper med Fishers nøyaktige test; NS henviser til ikke-signifikant). Abraxan eller Avastin alene syntes å ha liten effekt på utbredelse av tumormetastase til lungene, som vist i tabell 6. Abraxan i kombinasjon med Avastin oppviste en effekt på utbredelsen av lungemetastaser. Utbredelse av metastaser falt til 20 %, 40 %

og 0 % med kombinasjoner av Abraxan og Avastin ved doseringer på henholdsvis 2 mg/kg, 4 mg/kg og 8 mg/kg.

Tumormetastase til lymfeknutene og lungene som evaluert ved hjelp av luciferaseaktivitet i vevsekstrakter, er vist i fig. 13. Kombinasjonen av Abraxan og Avastin hadde en synergistisk effekt på å redusere lymfeknutemetastaser (fig. 13A) og lunge-

Eksempel 28

Paklitaxelkjemoterapi øker mikrokartetthet i tumorer

Oppløsningsmiddelbaserte (det vil si Taxol) og oppløsningsmiddelfrie (det vil si nab-paklitaxel, Abraxan) formuleringer av paklitaxel ble analysert med hensyn til deres evne til å redusere tumorvolum og til å øke mikrokartetthet ("MVD") i tumorer. Parallelle forsøk som alle inneholdt fire grupper med fem mus som bærer enten paklitaxelsensitive MX-1-xenotransplantater, paklitaxelsensitive MES-SA-xenotransplantater eller paklitaxelresistente MES-SA/Dx5-xenotransplantater, ble behandlet med: (1) Taxol ved 13,4 mg/kg administrert én gang daglig i fem på hverandre følgende dager ("qdx5"); (2) Abraxan ved 13,4 mg/kg qdx5; (3) Abraxan ved 30 mg/kg qdx5; eller (4) et sammenlignbart volum med fosfatbufret saltoppløsning ("PBS") qdx5. I ett forsøk ble tumorvolum fastlagt to ganger ukentlig ved å starte på dag 17. I det andre forsøket ble MVD kvantifisert ved hjelp av CD31-farging på dag 11, den siste dagen i forsøket. MVD ble rapportert som prosent av CD31-positive strukturer i hvert vev i forhold til tumorvolum.

Som vist i figur 14A, bekreftet tumorvekstinhibering at MES-SA/Dx5 er paklitaxelresistent, og at MX-1 og MES-SA er paklitaxelsensitive. Som vist i figur 14B, økte MVD med tumorkrymping. For MX-1 økte MVD fra $1,08 \pm 0,65$ % (PBS) til $4,93 \pm 3,22$ % (Taxol ved 13,4 mg/kg), $9,03 \pm 13,0$ % (Abraxan ved 13,4 mg/kg) og $9,18 \pm 11,19$ % (Abraxan ved 30 mg/kg). For MES-SA økte MVD fra $3,96 \pm 3,68$ % (PBS) til $7,33 \pm 1,30$ % (Taxol ved 13,4 mg/kg), $3,33 \pm 1,03$ % (Abraxan ved 13,4 mg/kg) og $11,69 \pm 7,51$ % (Abraxan ved 30 mg/kg). For MES-SA/Dx5 forble MVD stabil ved $4,16 \pm 2,39$ %, $4,11 \pm 0,55$ % (Taxol ved 13,4 mg/kg), $4,13 \pm 2,30$ % (Abraxan ved 13,4 mg/kg) og $2,52 \pm 1,08$ % (Abraxan ved 30 mg/kg). Både ved paklitaxelsensitive MX-1 og MES-SA var det en positiv korrelasjon mellom reduksjon av tumorvolum og økning av MVD (sammenlign MX-1-paneler i figurene 14A og 14B, og MES-SA-paneler i figurene 14A og 14B). Det var ingen observerbar endring i tumorvolum og MVD ved paklitaxelresistent MES-SA/Dx5 etter behandling med Taxol ved 13,4 mg/kg, med begge konsentrasjoner av Abraxan, eller med PBS. Det fjerde panelet i figur 14B viser MVD-dataene for alle tre tumortypene plottet sammen. Disse dataene indikerte at tumorer som gjennomgår paklitaxelindusert regresjon oppviser forøkt MVD, noe som gjenspeiler forøkt angiogenese som respons på kjemoterapi, og at forholdet var log-lineært.

Eksempel 29

Administrering av Avastin i kombinasjon med Abraxan (ABI-007) forbedrer signifikant tumorundertrykkelse induisert av Abraxan (ABI-007) alene

Antitumoraktiviteten av Abraxan alene og i kombinasjon med bevacizumab (Avastin) ble analysert *in vivo*. MDA-MB-231-Luc+- humanbrystkreftxenotransplantater ble implantert ortotopisk i brystfettputene ("MFP") i 4-6 uker gamle nakne (nu/nu) hunnmus (Harlan Sprague-Delaney, Indianapolis, IN) i henhold til standardmetoder. Mus som bærer MDA-MB-231-tumorer på 200-250 mm³ i volum, ble vilkårlig fordelt i seks grupper med ti dyr i hver og ble behandlet med: (1) PBS; (2) Abraxan alene (10 mg/kg, administrert intravenøst ("i.v.") qdx5); (3) Avastin alene (4 mg/kg, administrert ved intraperitoneal ("i.p.") injeksjon tre ganger ukentlig ("q3xwkly")); eller (4) Abraxan etterfulgt av Avastin. Avastin-behandling begynte 24 timer etter slutten av én syklus med Abraxan, ved en dose på 2 mg/kg, 4 mg/kg eller 8 mg/kg Avastin oppløst i 0,1 ml steril saltoppløsning, og injisert intraperitonealt q3xwkly i 5 uker. Én eller to sykluser med Abraxan ble administrert. Ved tosyklus-Abraxan-behandling ble en andre syklus med Abraxan (10 mg/kg, i.v. qdx5) administrert 1 uke etter slutten på den første syklusen. Kontrollgruppen fikk saltoppløsning administrert i det samme volumet ved hjelp av den samme metoden (det vil si 0,1 ml injisert i.v. eller i.p.) på de samme dagene som henholdsvis Abraxan- og Avastin-behandling.

To omganger med forsøk ble utført på mus som bærer luciferaseuttrykkende MDA-MS-231-avledede tumorer for å sammenligne virkningsfullheten av én eller to qdx5-sykluser med Abraxan-kjemoterapi kombinert med Avastin. Ingen tegn på toksisitet som bedømt ved hjelp av vekttao eller atferdsendringer ble observert hos noen av de behandlede musene. En sammenlignende analyse av begge forsøkene vist i figur 15 og tabell 7, viste at to sykluser med Abraxan (10 mg/kg) var signifikant mer effektive for å undertrykke tumorvekst enn én syklus ($p < 0,05$). Figur 15 viser data fra kombinasjonsbehandling med Abraxan ved 10 mg/kg og Avastin ved 4 mg/kg.

Tabell 7

Behandling	Avastin-dose	Gjennomsnitt- lig tumorvolum (mm ³)	% TGI ²	% TGD ³	% fullstendig regresjon ⁴
Forsøk nr. 1: én syklus med Abraxan (10 mg/kg)					
Saltoppløsnings-kontroll		2079 ± 287			0
Abraxan (ABX)		596 ± 98	71,33	20	0

Avastin	2 mg/kg	953 ± 127	54,16	13	0
ABX + Avastin	2 mg/kg	255 ± 46	87,73	13	0
Forsøk nr. 2: to sykluser med Abraxan (10 mg/kg)					
Saltoppløsnings-kontroll		2391 ± 432			0
Abraxan (ABX)		117 ± 38	95,11	95,11	0
Avastin	4 mg/kg	2089 ± 251	12,56	12,56	0
ABX + Avastin	2 mg/kg	138 ± 42	94,23	94,23	20 (1/5)
ABX + Avastin	4 mg/kg	60 ± 17	97,49	97,49	40 (2/5)
ABX + Avastin	8 mg/kg	36 ± 16	98,49	98,49	40 (2/5)

¹Det gjennomsnittlige tumorvolum pr. gruppe (n = 5) ± SE på dagen for avlaving av PBS-behandlet kontrollgruppe på grunn av at deres tumorer nådde en grense på 2000 mm³.

²Prosent reduksjon i det gjennomsnittlige tumorvolum i legemiddelbehandlede grupper sammenlignet med den i PBS-behandlet gruppe på den siste dagen for måling av kontrollmus.

³Tumorvekstutsettelse ("TGD") angir antallet ytterligere dager som krevdes for at det gjennomsnittlige tumorvolum i forsøksgrupper skulle nå 1000 mm³ sammenlignet med det for PBS-behandlet kontrollgruppe. Kontrollgruppen nådde 1000 mm³ på dag 25 etter tumorimplantasjon.

⁴Prosent av mus uten noen målbare tumorer på dag 65 etter tumorimplantasjon. Tall i parenteser angir et antall mus med tumorer som har gått fullstendig tilbake i hver gruppe.

⁵TGD kunne ikke bestemmes nøyaktig ettersom det gjennomsnittlige tumorvolum ikke nådde 1000 mm³ ved slutten av forsøket (dag 65 etter tumorimplantasjon).

15

Som vist i tabell 7, var gjennomsnittlig tumorvolum etter én syklus med Abraxan 596 ± 98 mm³, svarende til 71 % TGI sammenlignet med det gjennomsnittlige tumorvolum i kontrollgruppen, mens det gjennomsnittlige tumorvolum etter to sykluser med Abraxan var 117 ± 38 mm³, svarende til 95 % TGI sammenlignet med det gjennomsnittlige tumorvolum i kontrollgruppen. Én syklus med Abraxan utsatte tidspunktet som tumorvolumet nådde 1000 mm³ ved med 20 dager i forhold til kontrolldyr. I motsetning til dette nådde det gjennomsnittlige tumorvolum i gruppen som fikk to sykluser med Abraxan, ikke 1000 mm³ over hele varigheten av forsøket, og forlenget derved tumorvekstutsettelse ("TGD") i minst 65 dager. Avastin alene (4 mg/kg) ga lite (figur 15A) til ingen signifikant effekt (figur 15B) på tumorvekst, ettersom forsøkene ble utført på mus med godt etablerte tumorer (100-150 mm³ den første behandlingsdagen).

25

Resultatene viste dessuten at kombinasjonsbehandling med Abraxan og Avastin ga en synergistisk undertrykkelse av tumorvekst sammenlignet med enten det ene

eller det andre legemidlet administrert alene. Selv om Abraxan alene inhiberte tumorvekst sterkt, særlig med tosyklusbehandling, oppstod tumorvekst igjen hos alle mus uansett omfanget av tumorundertrykkelse og tumorvekstutsettelse, og ingen fullstendige regresjoner ble observert hos noen av musene behandlet med enten Abraxan eller Avastin alene. I motsetning til dette hadde mus som fikk kombinasjonsbehandling mindre tumorer
gjennomsnittlig sammenlignet med dem i hvilken som helst annen forsøksgruppe ($p < 0,05$). I tillegg oppviste flere mus ingen målbare eller visuelt påvisbare tumorer i det hele tatt (figur 15B og tabell 7) etter å ha fått to sykluser med Abraxan i kombinasjon med 2, 4 eller 8 mg/kg Avastin. Selv om det forholdsvis lille antallet mus pr. gruppe ikke tillot en direkte doseavhengighet å bli etablert når det gjelder Avastin-konsentrasjoner, var det en tilbøyelighet som viste at høyere doser av Avastin syntes å være forbundet med et høyere antall mus med fullstendig tilbakevendte tumorer (tabell 7).

Eksempel 30

Kombinasjonsbehandling med Abraxan (ABI-007) og Avastin, men ikke Abraxan (ABI-007) eller Avastin alene, resulterte i fullstendige, varige tumorregresjoner hos alle behandlede mus

Mus som bærer MDA-MB-231-avledede tumorer, ble generert som beskrevet i eksempel 29. Mus som bærer tumorer med 200-250 mm³ i volum, ble vilkårlig fordelt i seks grupper med ti dyr i hver og behandlet med: (1) PBS; (2) Avastin alene (4 mg/kg, administrert ved hjelp av intraperitoneal ("i.p.") injeksjon to ganger ukentlig ("q2xwkly")); (3) Abraxan alene (30 mg/kg, administrert intravenøst ("i.v.") qdx5); eller (4) Abraxan etterfulgt av Avastin. Avastin-behandling begynte 24 timer etter den første injeksjonen av Abraxan og fortsatte inntil slutten av forsøket ved en dose på 4 mg/kg Avastin oppløst i 0,1 ml steril saltoppløsning, injisert intraperitonealt q2xwkly i 5 uker. To sykluser med Abraxan ble administrert (begge 10 mg/kg, i.v. qdx5), atskilt med 1 uke. Kontrollgruppen fikk saltoppløsning administrert i det samme volumet ved hjelp av den samme metoden (det vil si 0,1 ml injisert i.v. eller i.p.) på de samme dagene som henholdsvis Abraxan- og Avastin-behandlinger.

Tumorumfangt ble fastlagt tre ganger i uken inntil fullføring av studien. En oppsummering av dataene er vist i figur 16. Det er verdt å legge merke til at mens to sykluser med Abraxan (30 mg/kg) alene effektivt undertrykte tumorvekst, begynte tumorene å vokse på nytt omtrent 2 uker etter slutten av den andre syklusen med Abraxan, men noe saktere enn hos mus behandlet med Avastin (4 mg/kg) alene eller de PBS-injiserte kontrolldyrene. I motsetning til dette undertrykte to sykluser med Abraxan (30 mg/kg) administrert i kombinasjon med Avastin (4 mg/kg) ikke bare effektivt tumorvekst, men resulterte i nesten fullstendig regresjon av tumorer gjennom slutten av forsøket, 95 dager etter tumorimplantasjon.

Eksempel 31

Kombinasjonsbehandling med Abraxan (ABI-007) og Avastin inhiberer tumorvekst, lymfe- og lungemetastase hos mus med MDA-MB-435-Luc+-avledede tumorer

Den luciferasemerkede MDA-MB-435-cellelinje ("MDA-MB-435-Luc+") var en sjenerøs gave fra dr. Sierra (Universitaria de Bellvitge, Barcelona, Spania), og er blitt karakterisert annet sted. Rubio, N. et al. (2001), "Metastatic behavior of human breast carcinomas overexpression the Bcl-x(L) gene: A role in dormancy and organospecificity", Lab. Invest., 8:725-34. MDA-MB-435-Luc+-cellelinjen har stort metastatisk potensial, hovedsakelig for lungene og i mindre grad for lymfeknuter. Dyrkningsmediet for alle tumorlinjer besto av Dulbeccos modifiserte Eagle-medium supplert med 5 % bovint fosterserum, 2 mM glutamin, 1 mM natriumpyruvat og ikke-essensielle aminosyrer. Tumorceller ble innhøstet for videre dyrkning ved å vaske cellemonolagene med PBS, etterfulgt av 3-4 minutters eksponering for 0,5 mM EDTA fortynnet i PBS. Celler ble underdyrket to ganger ukentlig og testet rutinemessig med hensyn til mykoplasma ved å anvende et immunpåvisningssett fra Roche Diagnostics GmbH (Penzberg, Tyskland).

MDA-MB-435-Luc+("435-Luc+")-celler ble implantert subkutan i brystfettputene til 4-6 uker gamle ICR SCID-hunnmus (Taconic, Hudson, NY). Hver 2. til 3. dag ble perpendikulære tumordiameterer målt ved hjelp av digital kaliper og brukt til å beregne tumorvolum i henhold til formelen: $\text{volum} = Dd^2\pi/6$, hvor D = største diameter, og d = minste diameter. 435-Luc+-tumorene hadde en identisk proliferasjonshastighet med sin ikke-transfekteerte motpart (mus som bærer 435-MBA-MS-avledede ortotopiske tumorer). Dyrepleie var i overensstemmelse med institusjonens retningslinjer.

Mus som bærer 435-Luc+-tumorer på 200-250 mm³ i volum, ble vilkårlig fordelt i seks grupper med fem dyr i hver, og behandlet med PBS, Abraxan ("ABX") alene (10 mg/kg, i.v., qdx5), Avastin alene (4 mg/kg, i.p., to ganger ukentlig) eller Abraxan etterfulgt av Avastin. To sykluser med Abraxan-behandling ble administrert, hver i fem på hverandre følgende dager med én ukes hvile mellom sykluser. Avastin-behandling begynte 24 timer etter slutten av én syklus med Abraxan, med en dose på 4 mg/kg oppløst i 0,1 ml sterilt, endotoksinfritt PBS og injisert i.p. to ganger ukentlig i totalt 5 uker. Kontrollgruppen fikk PBS injisert i.v. eller i.p. (0,1 ml) på de samme dagene som henholdsvis Abraxan- og Avastin-behandlinger. For å muliggjøre maksimal utvikling av metastatiske steder ble mus avlivet da det gjennomsnittlige tumorvolum i kontrollgruppen nådde 2000 mm³. Tabell 8 viser effekten av Abraxan, Avastin og kombinasjonsbehandling med Abraxan og Avastin på tumorvekst i MDA-MB-435-Luc+-tumormodellen.

Tabell 8

MDA-MB-435-Luc+				
Behandling	Avastin (mg/kg)	Tumorvolum (mm ³) ⁶	% TGI ⁷	% fullstendige regresjoner ⁸
Kontroll		2020		0
ABX alene		369	81,73	0
Avastin alene	4	792	60,79	0
ABX + Avastin	4	167	91,73	0

⁶Tumorvolum utgjør det gjennomsnittlige tumorvolum pr. gruppe, uttrykt i kubikkmillimeter ("mm³").

⁷Tumorvekstinhibering ("TGI") er angitt som prosent reduksjon i det gjennomsnittlige tumorvolum i forsøksgruppene sammenlignet med den i PBS-behandlede kontrollgrupper.

⁸Fullstendig regresjon ble definert som fraværet av enten målbar eller tydelig tumor ved det opprinnelige tumorinjeksjonsstedet for hele lengden av forsøket, som var 92 dager.

Tumormetastase ble bestemt ved å måle luciferaseaktivitet i vevsekstrakter utvunnet fra ti aksillære lymfeknuter ("LN") og begge lungelappene. Lymfeknuter og lungene ble tatt ut, vasket i PBS og homogenisert i 0,35 ml kald CCLR-buffer (Promega, Madison, WI) inneholdende en proteaseinhibitorblanding og PMSF (Sigma, MO). Cellerester ble fjernet ved sentrifugering. Proteinkonsentrasjoner av klarede lysater ble bestemt ved hjelp av Bradford-analyse (Bio-Rad, Hercules, CA). 50 µl luciferaseanalysereagens (Promega, Madison, WI) ble blandet med 10 µl klaret lysat, og det ble påvist et 10 sekunders luminescensgjennomsnitt ved å anvende et enkeltrørluminometer (Berthold, Tyskland). CCLR-buffer uten vevshomogenater og lymfeknuter eller lunger fra ikke-tumorbærende mus ble analysert med hensyn til bakgrunnssignal og trukket fra resultatene. Nettoresultatene ble uttrykt som relative lysenheter ("RLU") normalisert pr. mg totalt lysatprotein. For å fastlegge metastaseforekomst ble ekstrakter som hadde et luminescenssignal på 800 lysenheter over bakgrunnsverdien (omtrent 100 lysenheter), gradert positive. Denne verdien ble valgt fordi den var det minimale signal som reproducerbart kunne påvises over bakgrunnsverdien i metastatiske vev, uavhengig bekreftet ved hjelp av immunhistokjemisk påvisning (data ikke vist). Forskjeller i lymfeknute- og lungemetastaser ble fastlagt for statistisk signifikans ved hjelp av Fishers nøyaktige test ved å anvende GraphPad InStat (GraphPad Inc., San Diego, CA) eller SPSS 14,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Metastasene av MDS-MB-435-Luc+-tumorceller ble identifisert ved å måle luciferaseaktivitet i vevsekstrakter fra lymfeknuter og lunger. Forekomst av metastase er vist i tabell 9. I kombinasjonsbehandlingsgrupper fikk 435-Luc+-tumorbærende mus en 4

mg/kg dose av Avastin. Som forventet hadde 100 % av kontroll-435-Luc+-tumorbærende mus lungemetastaser, mens bare 50 % av kontrollene hadde lymfeknutemetastaser (tabell 9).

5

Tabell 9

MDA-MB-435-Luc+				
Lymfeknutemetastase				
Behandling	Avastin (mg/kg)	Forekomst ⁹ N/totalt (%)	% inhibering vs. kontroll	P-verdi
Kontroll		4/8 (50)		
ABX alene		0/6 (0)	100	0,01
Avastin alene	4	0/6 (0)	100	0,01
ABX + Avastin	4	0/6 (0)	100	0,01
Lungemetastase				
Behandling	Avastin (mg/kg)	Forekomst N/totalt (%)	% inhibering vs. kontroll	P-verdi
Kontroll		7/7 (100)		
ABX alene		5/6 (83)	17	NS ¹⁰
Avastin alene	4	4/8 (50)	50	0,01
ABX + Avastin	4	2/8 (25)	75	0,001

⁹Luciferaseaktivitet ble målt i ekstrakter fra ti lymfeknuter og begge lungelappene fra hver mus. Prøver inneholdende et minimum på 500 lysenheter pr. 20 µl lysat ble gradert positive. Lysater fra vev fra ikke-tumorbærende mus ga et luminescenssignal på 100 lysenheter, som ble ansett som bakgrunnsverdi og trukket fra positive verdier. Resultater er vist som antall mus med lymfeknute- eller lungemetastase pr. totalt antall mus med tumorer i hver forsøksgruppe. Prosentandel av mus med metastaser er vist i parenteser.

10

¹⁰NS = ikke-signifikant. Forskjellen mellom forsøks- og kontrollgruppene når ikke statistisk signifikans når den analyseres ved hjelp av Fishers nøyaktige test.

15

Selv om verken Abraxan (10 mg/kg) eller Avastin (4 mg/kg) undertrykte lungemetastase effektivt i 435-Luc+-tumorbærende mus, undertrykte bemerkelsesverdig nok kombinasjonen av Abraxan og Avastin signifikant lungemetastase, og reduserte antallet mus med lungetumorer med 75 % sammenlignet med den PBS-injiserte kontroll (tabell 9). I motsetning til dette undertrykte Abraxan (10 mg/kg) alene, Avastin (4 mg/kg) alene og kombinasjonsbehandlingen med Abraxan og Avastin alle lymfeknutemetastase. Disse

20

resultatene indikerer at kombinasjonsbehandling med Abraxan og Avastin kan være særlig gunstig for undertrykkelse av både lymfeknute- og lungemetastase.

Eksempel 32

5 Kombinasjonsbehandling med Abraxan (ABI-007) og Avastin utryddet lymfe- og lungemetastase hos mus med MDA-MB-231- eller MDA-MB-231-Luc+-avledelede tumorer

MDA-MB-231- eller 231-Luc+-celler ble implantert i MFP til 4-6 uker gamle nu/nu-hunnmus (Harlan Sprague-Delaney, Indianapolis, IN) ved hjelp av standardmetoder. I korte trekk fikk mus narkose og 100 µl celsuspensjon inneholdende 4×10^6 celler, og 50 %
10 Matrigel (Sigma, MO) ble injisert i MFP. Hver 2. til 3. dag ble perpendikulære tumordiametere målt ved hjelp av digital kaliper og brukt til å beregne tumorvolum i henhold til formelen: $\text{volum} = Dd^2\pi/6$, hvor D = største diameter, og d = minste diameter. 231-Luc+-tumorene hadde en identisk proliferasjonshastighet med sin ikke-transfekteerte motpart. Dyrepleie var i
15 overensstemmelse med institusjonens retningslinjer.

Luciferaseuttrykkende, ortotopiske MDA-MB-231(231-Luc+)-xenotransplantater ble dyrket til godt etablerte tumorer (ca. 460 mm³) og vilkårlig fordelt til fire grupper med N = 5, 6 eller 7. Gruppene ble behandlet med: (1) Abraxan (30 mg/kg, qdx5) alene; (2) Avastin (4 mg/kg, q2xwkly for varigheten av forsøket) alene; (3) to
20 sykluser med Abraxan (30 mg/kg, qdx5) i kombinasjon med Avastin (4 mg/kg, q2xwkly for varigheten); eller (4) med et identisk volum med PBS.

Metastaser av MDA-MB-231-Luc+-tumorceller ble identifisert ved å måle luciferaseaktivitet i vevsekstrakter fra lymfeknuter og lunger, som beskrevet i eksempel 31 ovenfor. For å fastlegge forekomst av metastase, ble ekstrakter som hadde et
25 luminescenssignal på 500 lysenheter over bakgrunnsverdien (omtrent 100 lysenheter), gradert positive. Denne verdien ble valgt fordi den utgjorde det minimale signal som reproduserbart kunne påvises over bakgrunnsverdien i vev hvor metastaser ble uavhengig bekreftet ved hjelp av immunhistokjemisk påvisning av humanceller. Nettresultatene ble uttrykt som relative lysenheter (RLU) normalisert pr. mg totalt lysatprotein, og er vist i figur
30 17A (lymfemetastase) og figur 17B (lungemetastase).

I overensstemmelse med den signifikant forøkte antitumoreffekten ble den antimetastatiske effekten også dramatisk forbedret ved hjelp av kombinasjonen av nab-paklitaxel og bevacizumab i godt etablerte store tumorer. Mens både bevacizumab og nab-paklitaxel ikke forhindret metastase til proksimale og kontralaterale lymfeknuter og lunger,
35 ble lymfe- og lungemetastaser fullstendig fjernet ved hjelp av kombinasjonsbehandlingen (figur 6 og tabell 3), målt ved hjelp av både metastatisk byrde og forekomst.

Disse resultatene indikerer at kombinasjonsbehandling med Abraxan (30 mg/kg) og Avastin (4 mg/kg) effektivt undertrykte både lymfe- og lungemetastase hos

MDA-MB-231-Luc+-avlede, tumorbærende mus, og bemerkelsesverdig nok undertrykte kombinasjonen Abraxan og Avastin signifikant lungemetastase i motsetning til behandling med Abraxan (30 mg/kg) eller Avastin (4 mg/kg) alene. Kombinasjonsbehandling med Abraxan og Avastin vil således kunne være særlig gunstig for forebyggelse av

5 tumortilbakefall som skriver seg fra reaksjonær angiogenese, og for undertrykkelse av både lymfeknute- og lungemetastase. Den forbedrede antitumorstyringsfullhet og bedre sikkerhetsprofil til Abraxan (nab-paklitaxel) i forhold til vanlig oppløsningsmiddelbasert paklitaxel (Taxol) gjør det dessuten til en mer lovende kandidat for kombinasjonsbehandling. Mest overraskende og oppmuntrende var kombinasjonen Abraxan og Avastin enda mer
10 effektiv mot godt etablerte store tumorer for omfanget av total fjerning av både primære tumorer og metastase.

Selv om oppfinnelsen ovenfor er blitt beskrevet i en viss detalj som illustrasjon og eksempel for forståelsesklarhetsformål, er det åpenbart for dem med fagkunnskaper på
15 området at visse mindre endringer og modifikasjoner vil bli praktisert. Beskrivelsen og eksemplene skal derfor ikke oppfattes som begrensende for omfanget av oppfinnelsen.

Alle litteraturhenvisninger, inkludert publikasjoner, patentsøknader og patentskrifter som er sitert her, er herved inkorporert ved henvisning i det samme omfang som om hver litteraturhenvisning var angitt individuelt og spesifikt til å bli inkorporert ved
20 henvisning og var fremsatt i sin helhet her.

Foretrukne variasjoner av denne oppfinnelsen er beskrevet her, inkludert den beste måten som er kjent for oppfinnerne for å utføre oppfinnelsen. Variasjoner av disse foretrukne variasjoner vil kunne være åpenbare for dem med vanlige fagkunnskaper på området etter å ha lest gjennom beskrivelsen ovenfor. Oppfinnerne forventer at erfarne
25 fagfolk vil anvende slike variasjoner som er passende, og oppfinnerne forventer at oppfinnelsen vil bli praktisert på annen måte enn det som er spesifikt beskrevet her. Følgelig omfatter denne oppfinnelsen alle modifikasjoner og ekvivalenter til gjenstandene som er angitt i de vedlagte krav, slik som det er tillatt av gjeldende lov. Enhver kombinasjon av de ovenfor beskrevne elementer i alle mulige variasjoner derav er dessuten omfattet av
30 oppfinnelsen, med mindre noe annet er indikert her eller på annen måte står i klar motstrid til sammenhengen.

Kravene

1. I kombinasjon: a) en effektiv mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein, og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF antistoff, for bruk for å behandle en kreft hos et individ, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 45 mg / m² til ca. 350 mg / m² og den effektive mengden anti-VEGF antistoff er større enn 1 mg / kg til ca. 10 mg / kg, hvor kreften er melanom.
2. I kombinasjon: a) en effektiv mengde av en sammensetning omfattende nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein og b) en effektiv mengde av et anti-VEGF antistoff, for bruk for å inhibere tumormetastase hos et individ, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 45 mg / m² til ca. 350 mg / m² og den effektive mengden anti-VEGF antistoff er større enn 1 mg / kg til ca. 10 mg / kg.
3. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 2, hvor tumormetastasen er metastase til lymfeknute eller til lunge eller metastase av brystkreft.
4. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 2 eller 3, hvor minst 40% eller minst 80% metastase er inhibert.
5. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den effektive mengden av anti-VEGF-antistoffet er ca. 6 mg / kg, ca. 8 mg / kg eller ca. 10 mg / kg.
6. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 80 mg / m² til ca. 150 mg / m² av taxan i nanopartikkelsammensetningen, eller hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 200 mg / m² til ca. 350 mg / m² av taxan i nanopartikkelsammensetningen.
7. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres sekvensielt til individet.
8. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 1, hvor nanopartikkelsammensetningen administreres i minst én syklus før administreringen av anti-VEGF-antistoffet.

9. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 8, hvor administreringen av nanopartikkelsammensetningen blir fulgt av administreringen av et anti-VEGF antistoff i minst ca. 3 uker.

5 10. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres samtidig.

11. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF antistoffet administreres på samme tid.

10

12. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres i samme sammensetningen.

15

13. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab.

14. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor taxan-en er paklitaxel.

20

15. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den gjennomsnittlige diameteren av nanopartiklene i sammensetningen ikke er større enn ca. 200 nm.

25

16. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor bærerproteinet er albumin.

17. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 16, hvor bærerproteinet er humant albumin eller humant serumalbumin.

30

18. Kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 16 eller 17, hvor vektforholdet mellom albumin-et og taxan-et i nanopartikkelsammensetningen er mindre enn ca. 9: 1.

35

19. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor nanopartikkelsammensetningen er fri for Cremophor.

20. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 16 til 19, hvor nanopartikkelsammensetningen omfatter taxan belagt med albumin.

21. Kombinasjonen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor individet er menneske.

5 22. En sammensetning omfattende nanopartikler som omfatter en effektiv mengde taxan og et bærerprotein, for bruk for å behandle kreft hos et individ, hvor nevnte nanopartikkelsammensetning anvendes i kombinasjon med en effektiv mengde av et anti-VEGF antistoff, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 45 mg / m² og ca. 350 mg / m², og hvor den effektive mengden anti-VEGF
10 antistoff er mellom ca. 1 mg / kg og ca. 10 mg / kg, hvor kreften er brystkreft eller eggstokkreft.

23. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22, hvor sammensetningen omfattende nanopartikler omfattende taxan og et bærerprotein administreres ukentlig.

15

24. Sammensetning for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 23, hvor kreften er metastatisk brystkreft eller metastatisk eggstokkreft.

20

25. Preparat for anvendelse ifølge krav 24, hvor metastatisk brystkreften er taxan-refraktær eller sterkt forbehandlet med taxan og / eller antracyklin.

26. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 25, hvor den effektive mengden av anti-VEGF antistoffet er en mengde som er effektiv til å undertrykke taxan-mediert induksjon av VEGF *in vivo*.

25

27. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 26, hvor den effektive mengden av anti-VEGF antistoffet er ca. 6 mg / kg, eller er ca. 8 mg / kg, eller er ca. 10 mg / kg.

30

28. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 27, hvor den effektive mengden av taxan i nanopartikkelsammensetningen er mellom ca. 80 mg / m² til ca. 150 mg / m², eller mellom ca. 200 mg / m² til ca. 350 mg / m² av taxan i nanopartikkelsammensetningen.

35

29. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 28, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres samtidig til individet.

30. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 28, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF-antistoffet administreres sekvensielt til individet.

5 31. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 28, hvor nanopartikkelsammensetningen administreres til individet i minst én syklus før administreringen av anti-VEGF antistoffet.

10 32. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 28, hvor administreringen av nanopartikkelsammensetningen til individet følges av administreringen av anti-VEGF-antistoffet i minst ca. 3 uker.

15 33. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 28, hvor nanopartikkelsammensetningen og anti-VEGF antistoffet er i samme sammensetning.

34. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 33, hvor den gjennomsnittlige diameteren av nanopartiklene i sammensetningen ikke er større enn ca. 200 nm.

20 35. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 22 - 34, hvor bærerproteinet er albumin.

36. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35, hvor vektforholdet mellom albumin-et og taxan-et i nanopartikkelsammensetningen er mindre enn ca. 9: 1.

25 37. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 35 eller 36, hvor nanopartikkelsammensetningen omfatter taxan belagt med albumin-et.

30 38. Sammensetningen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 35 - 37, hvor albumin-et er humant albumin eller humant serumalbumin.

39. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22 - 38, hvor taxan-et er paklitaxel.

35 40. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22 - 39, hvor anti-VEGF-antistoffet er bevacizumab.

41. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22 - 40, hvor behandlingen videre omfatter administrering av en effektiv mengde av minst ett annet kjemoterapeutisk middel.

42. Sammensetningen for anvendelse ifølge krav 22 - 41, hvor individet er menneske.

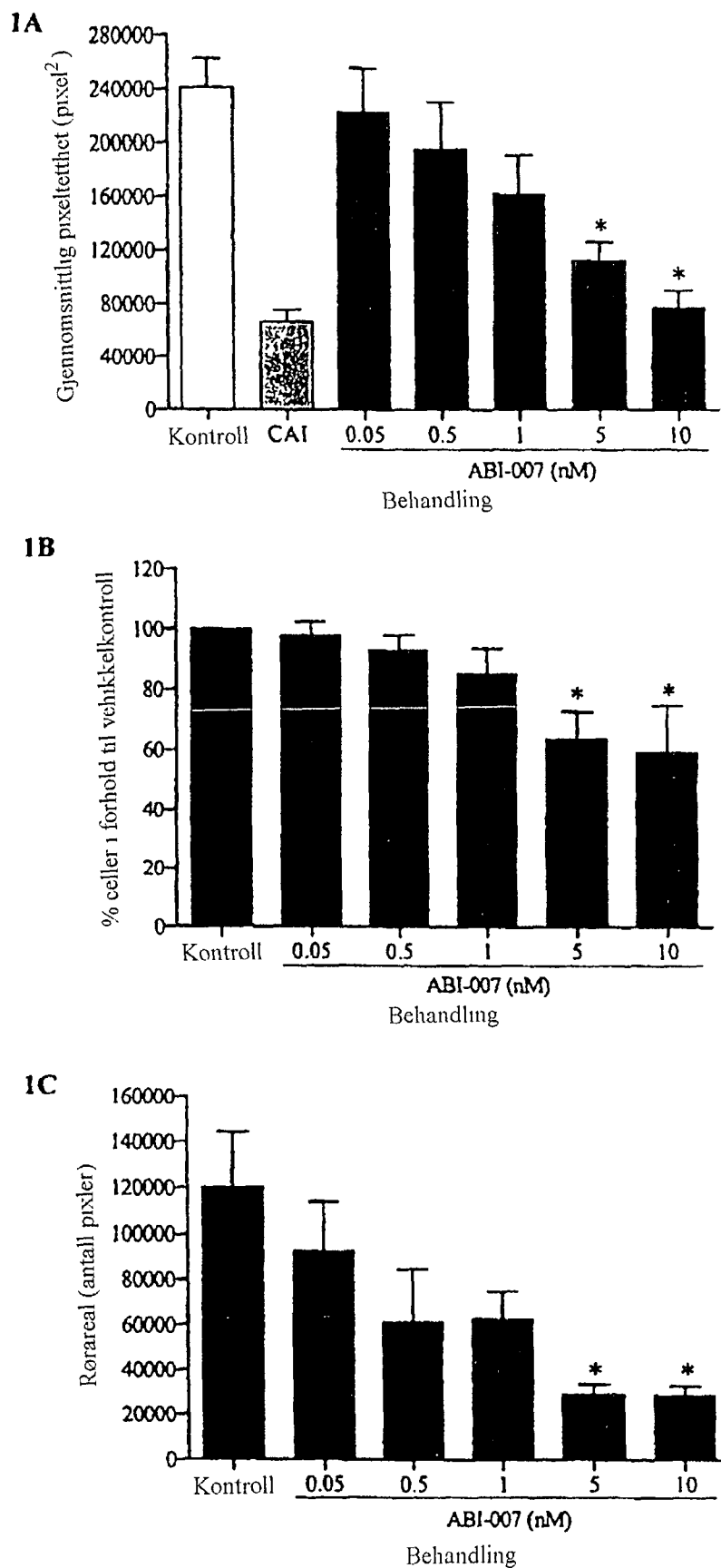
FIG. 1

FIG. 2

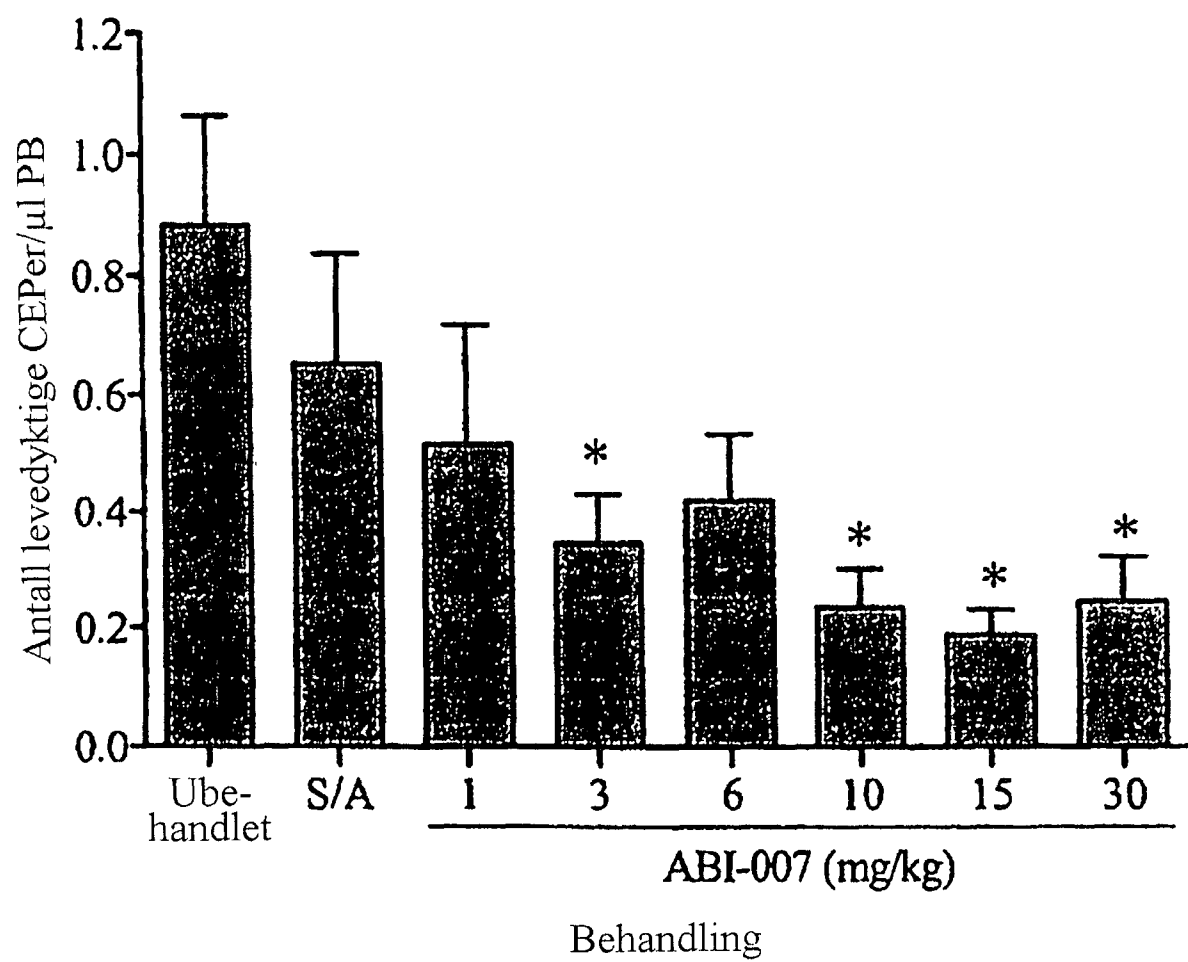
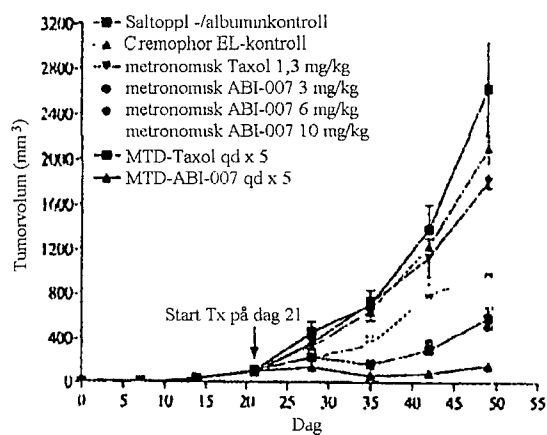
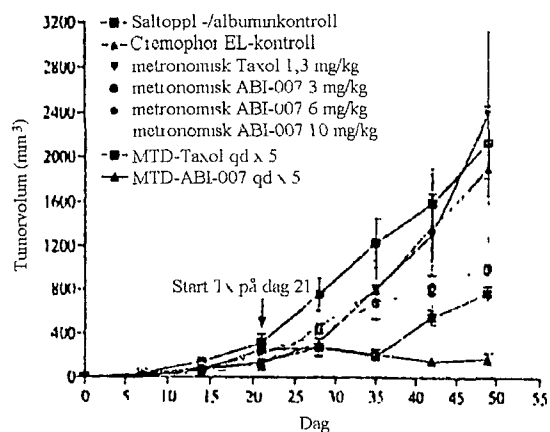


FIG. 3

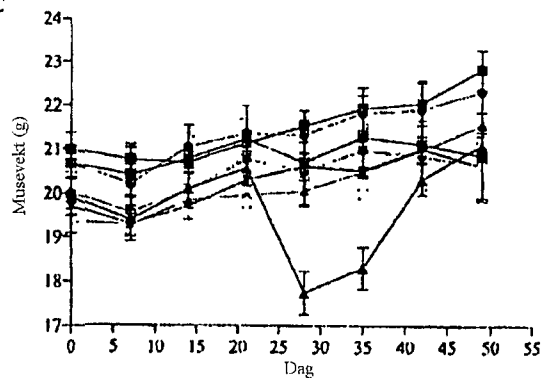
3A



3B



3C



3D

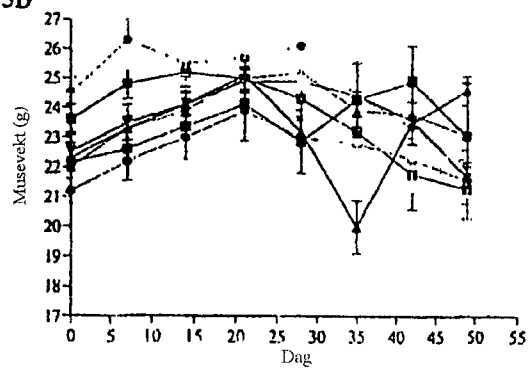


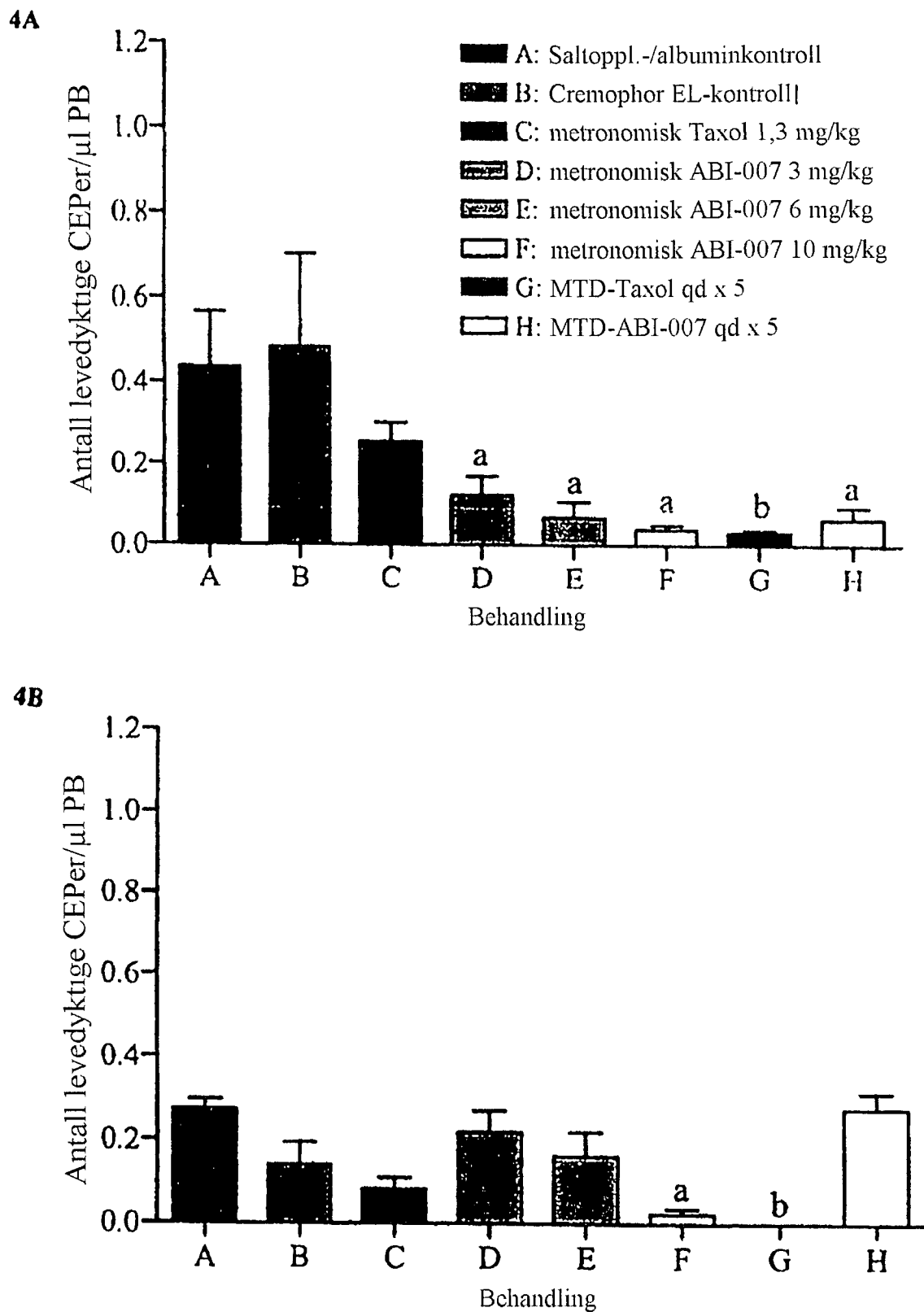
FIG. 4

FIG. 5

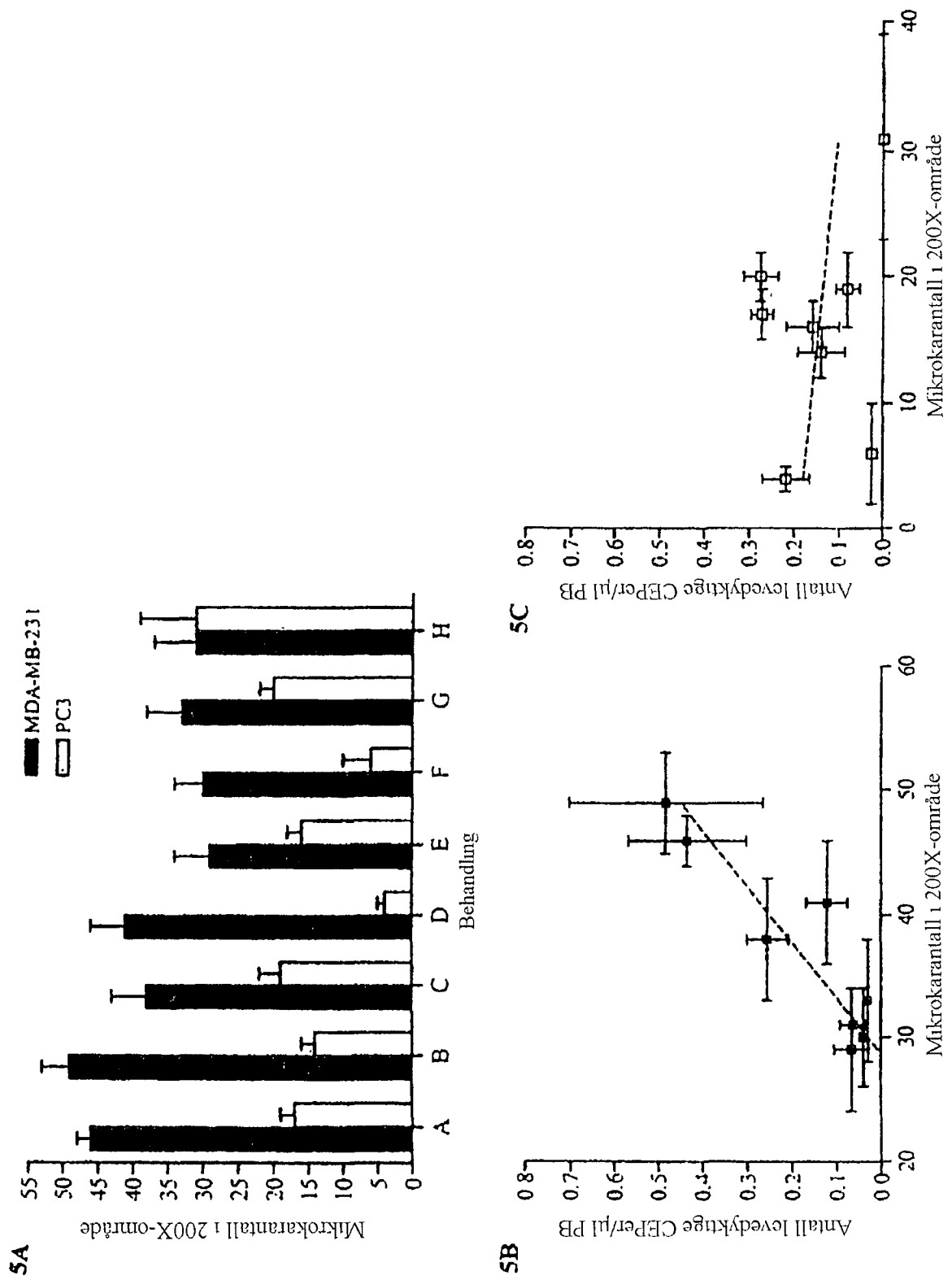
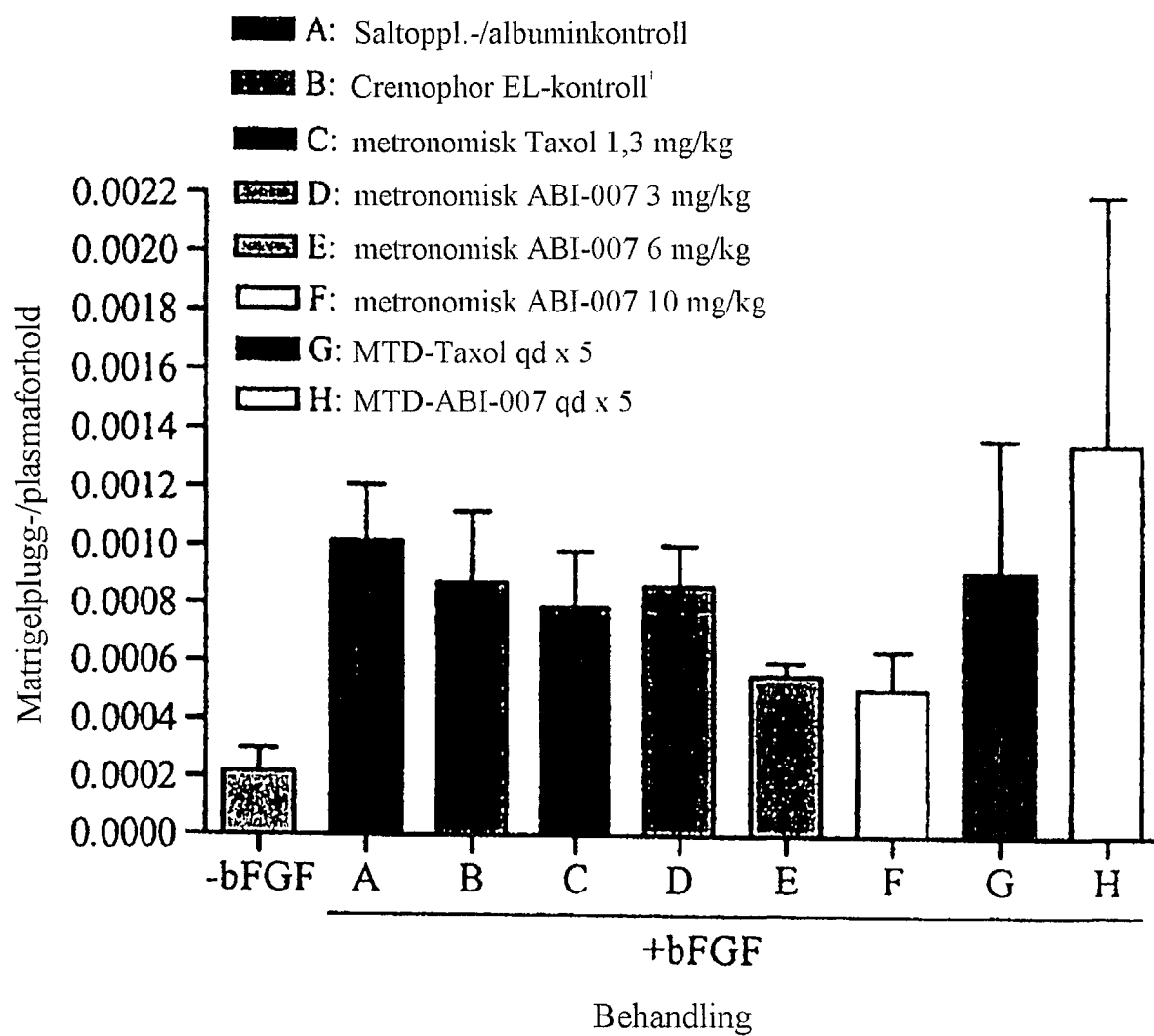


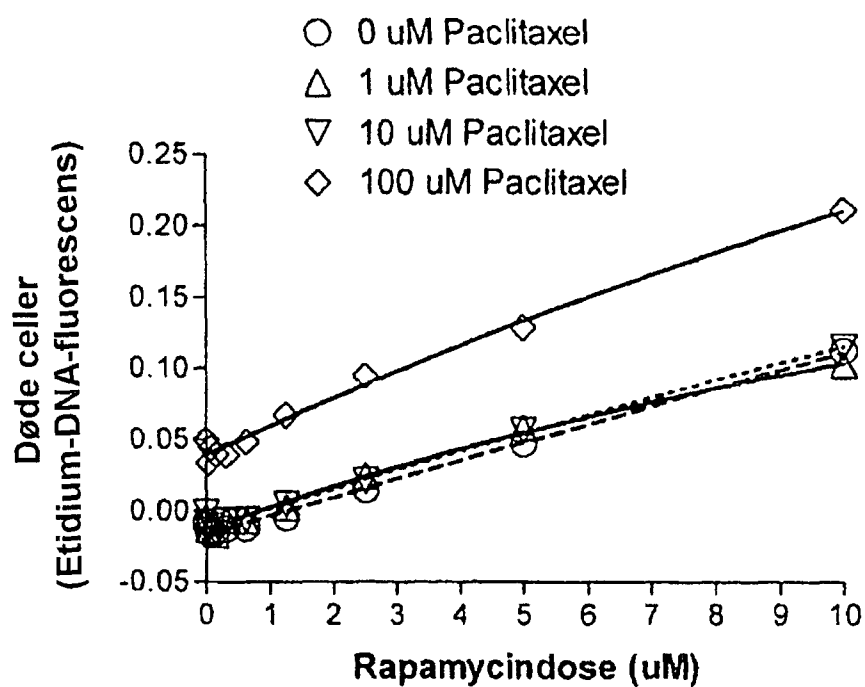
FIG. 6



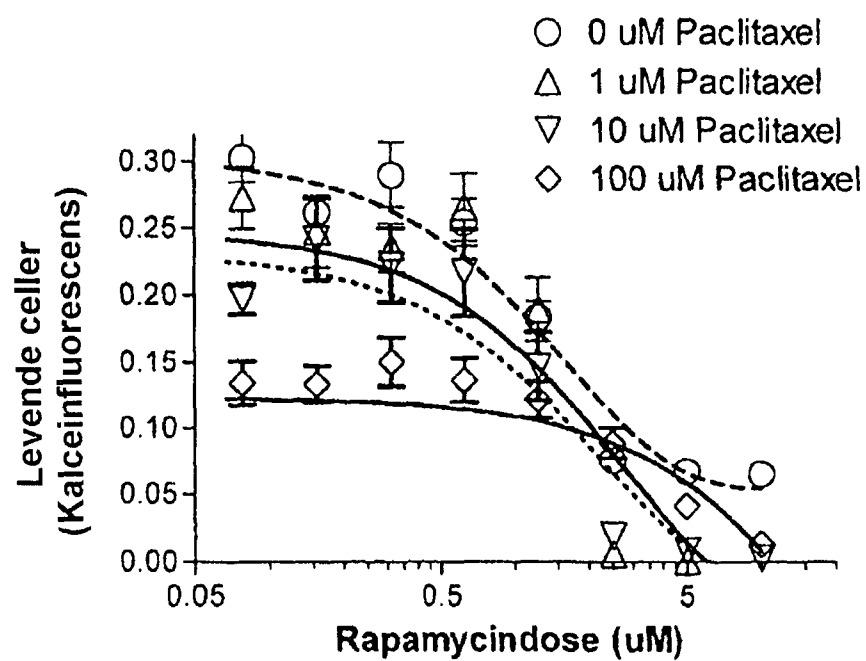
7/19

FIG. 7

7A

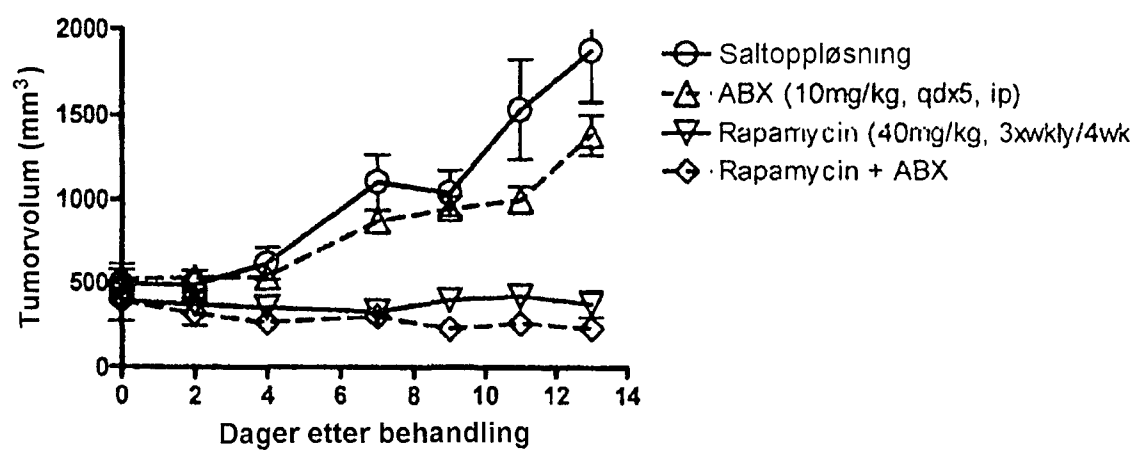


7B



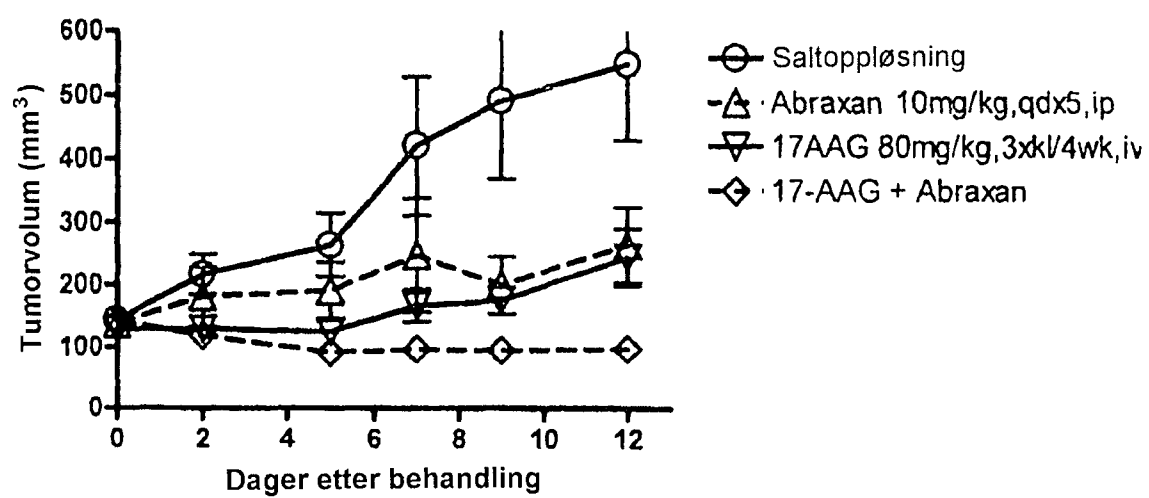
8/19

FIG. 8



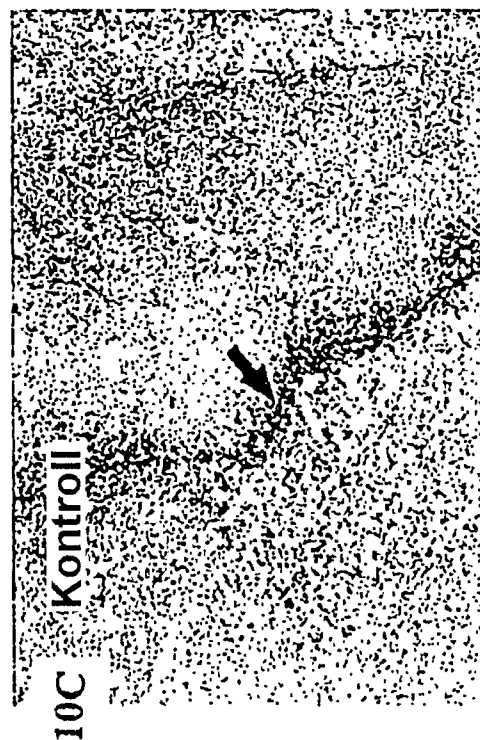
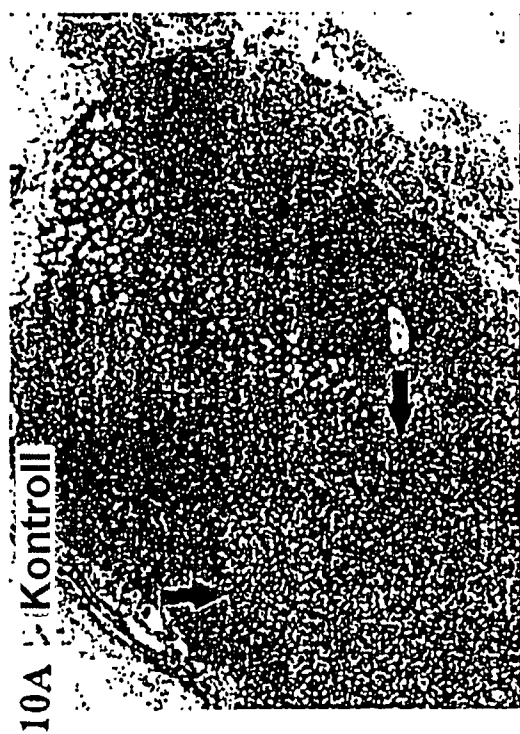
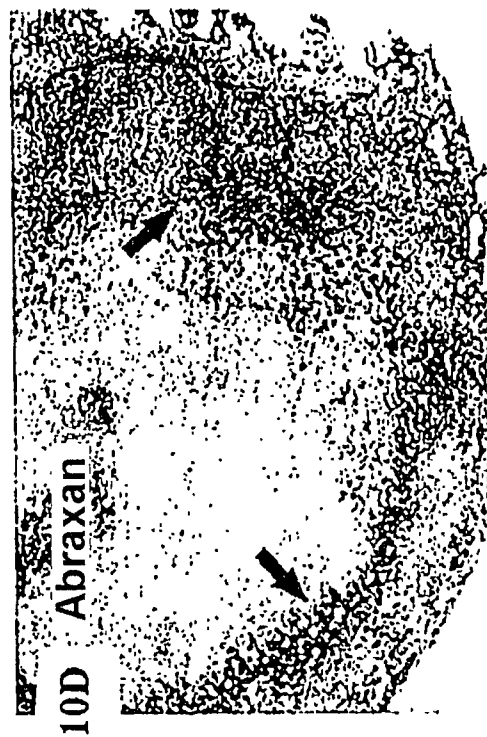
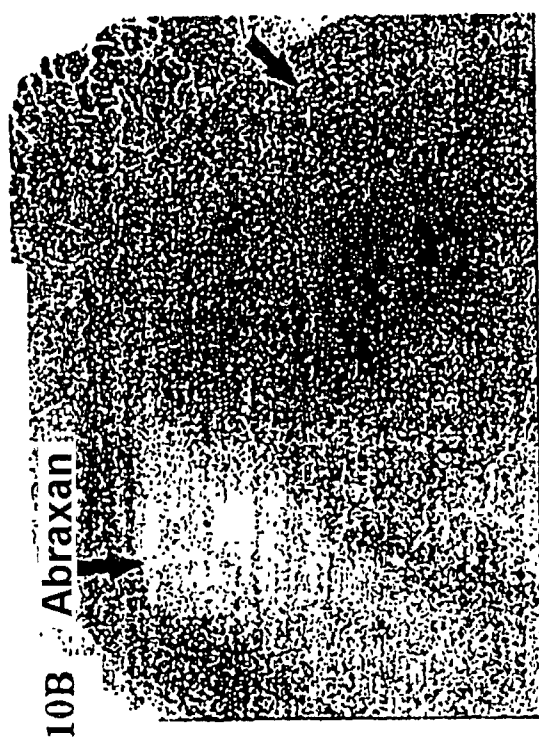
9/19

FIG. 9



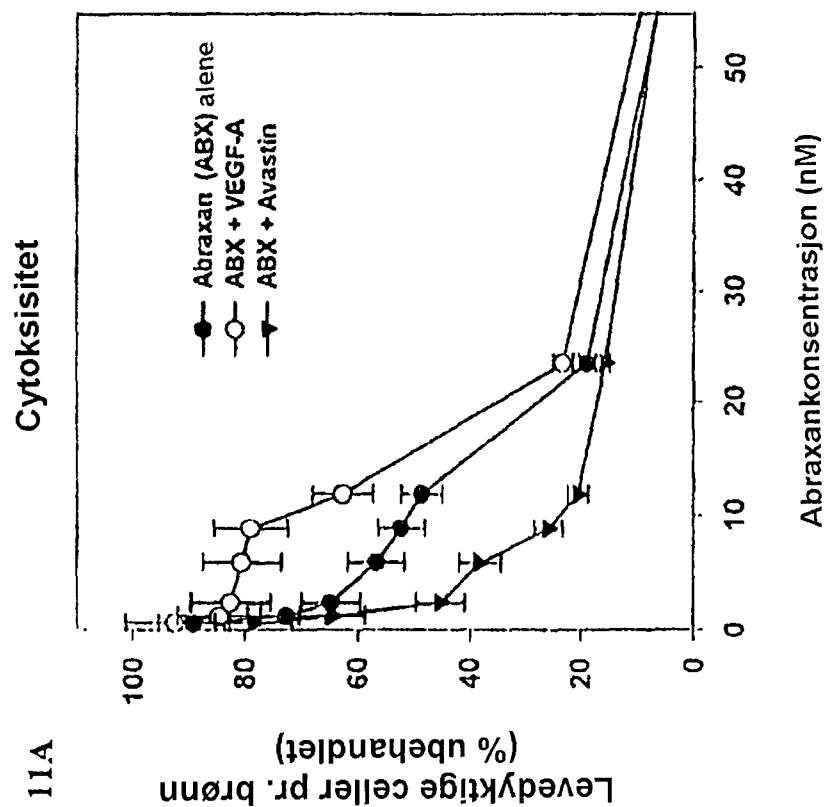
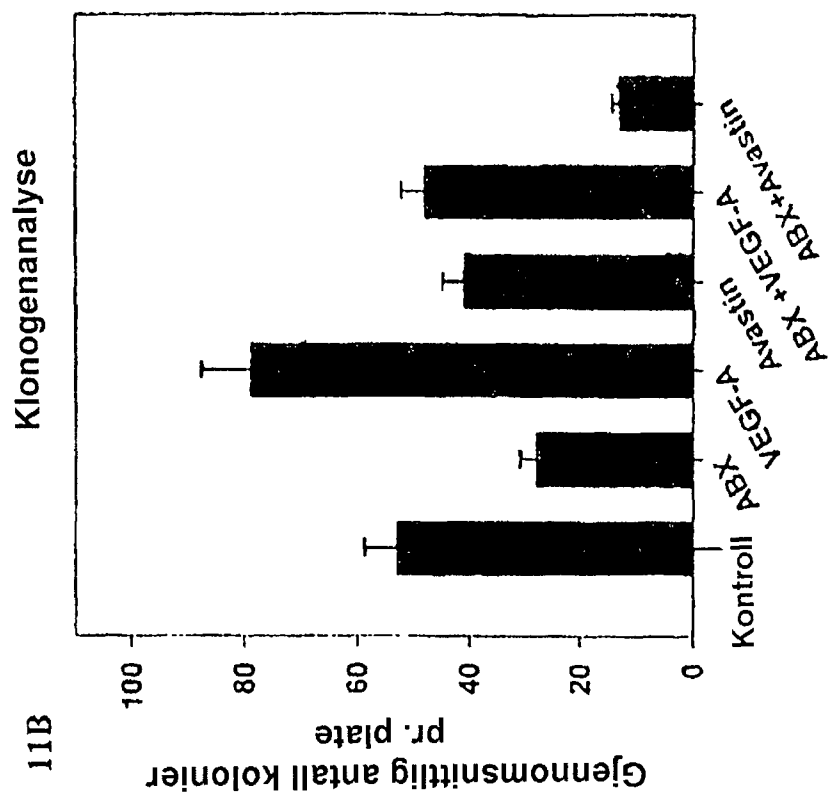
10/19

FIG. 10



11/19

FIG. 11



12/19

FIG. 12

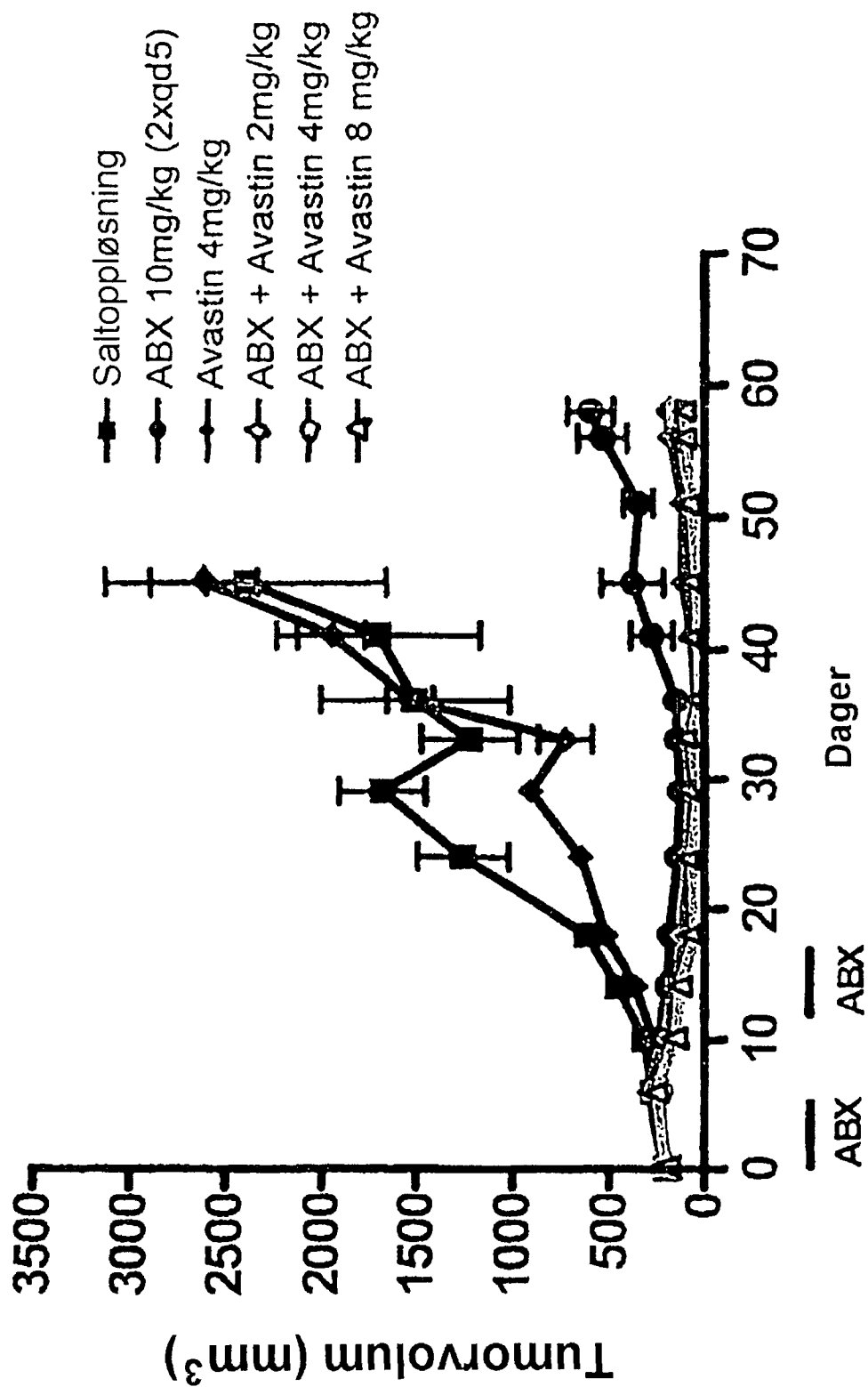
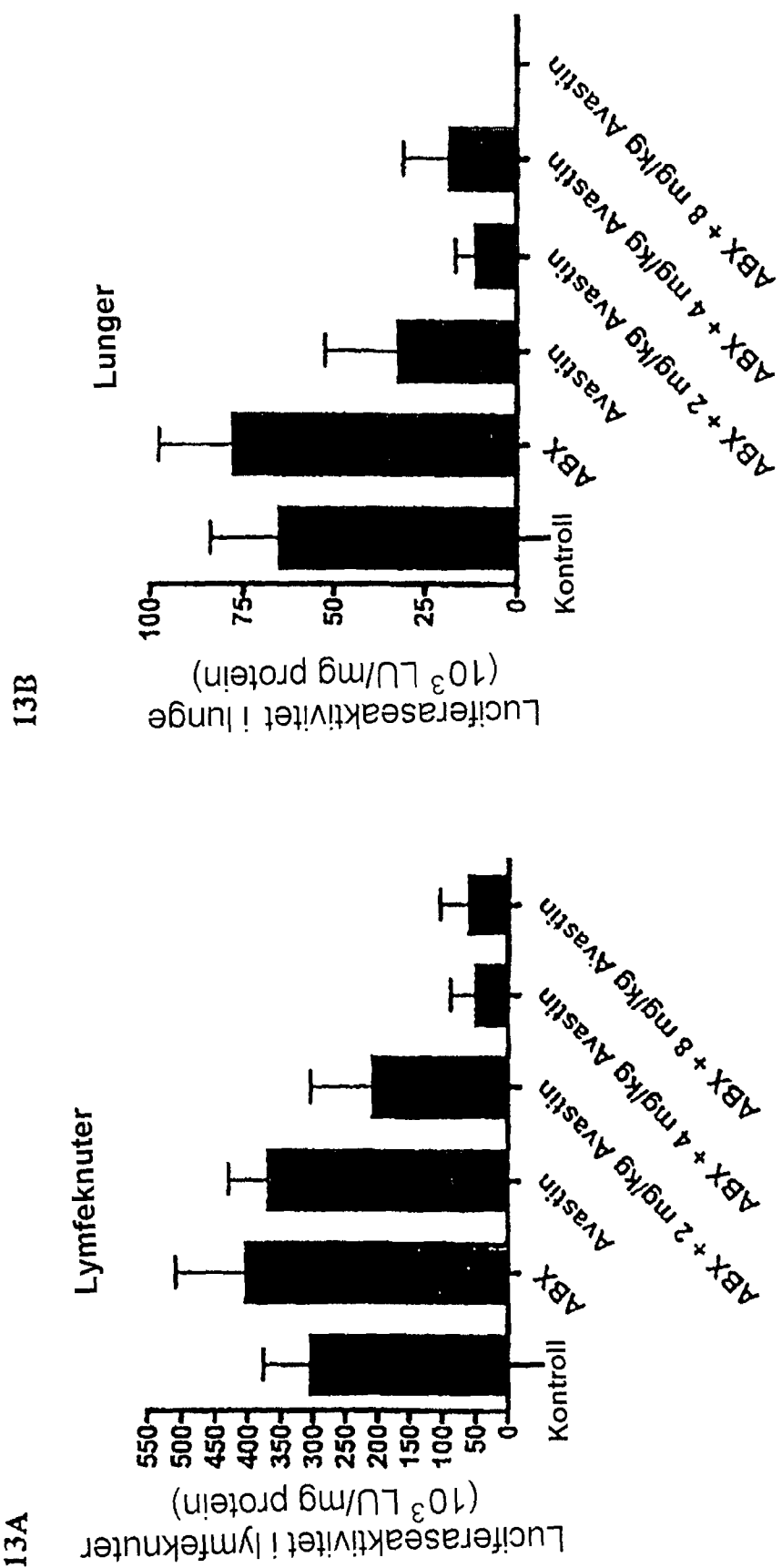


FIG. 13



14/19

FIG. 14A

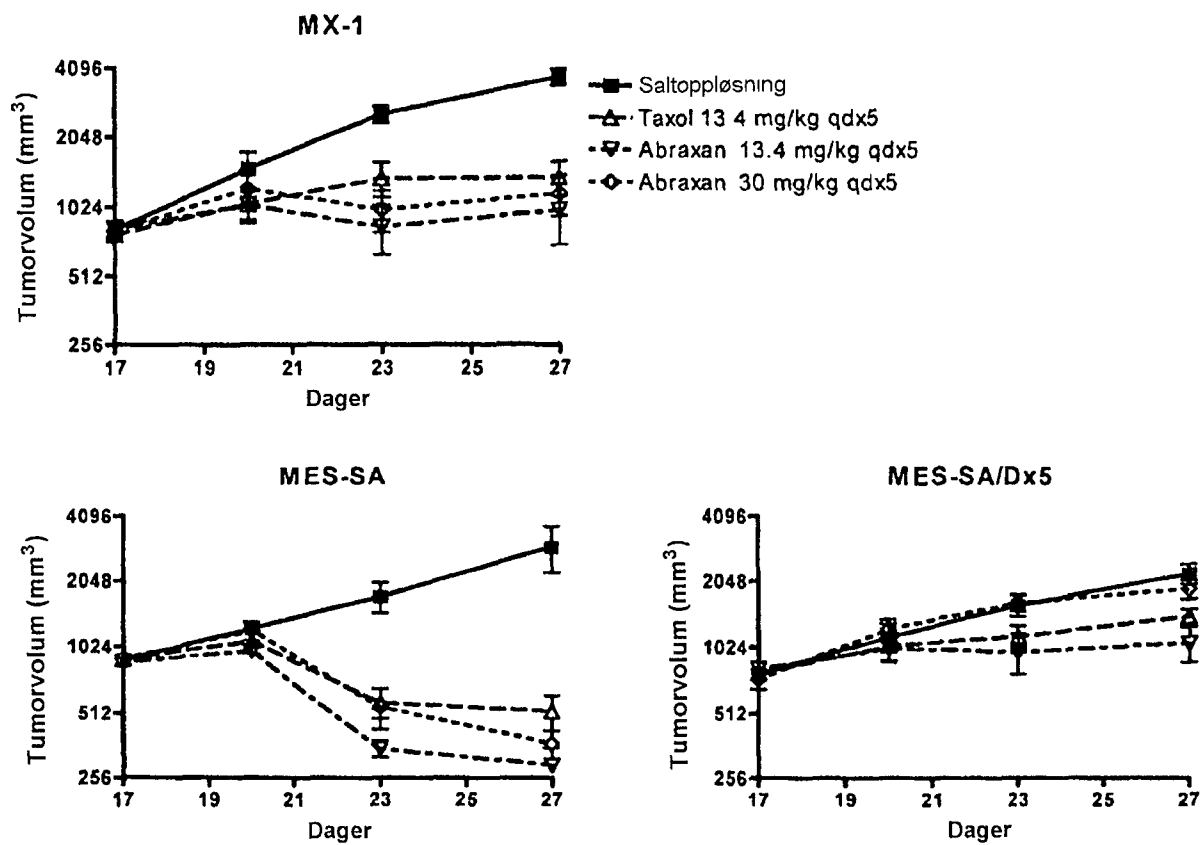


FIG. 14B

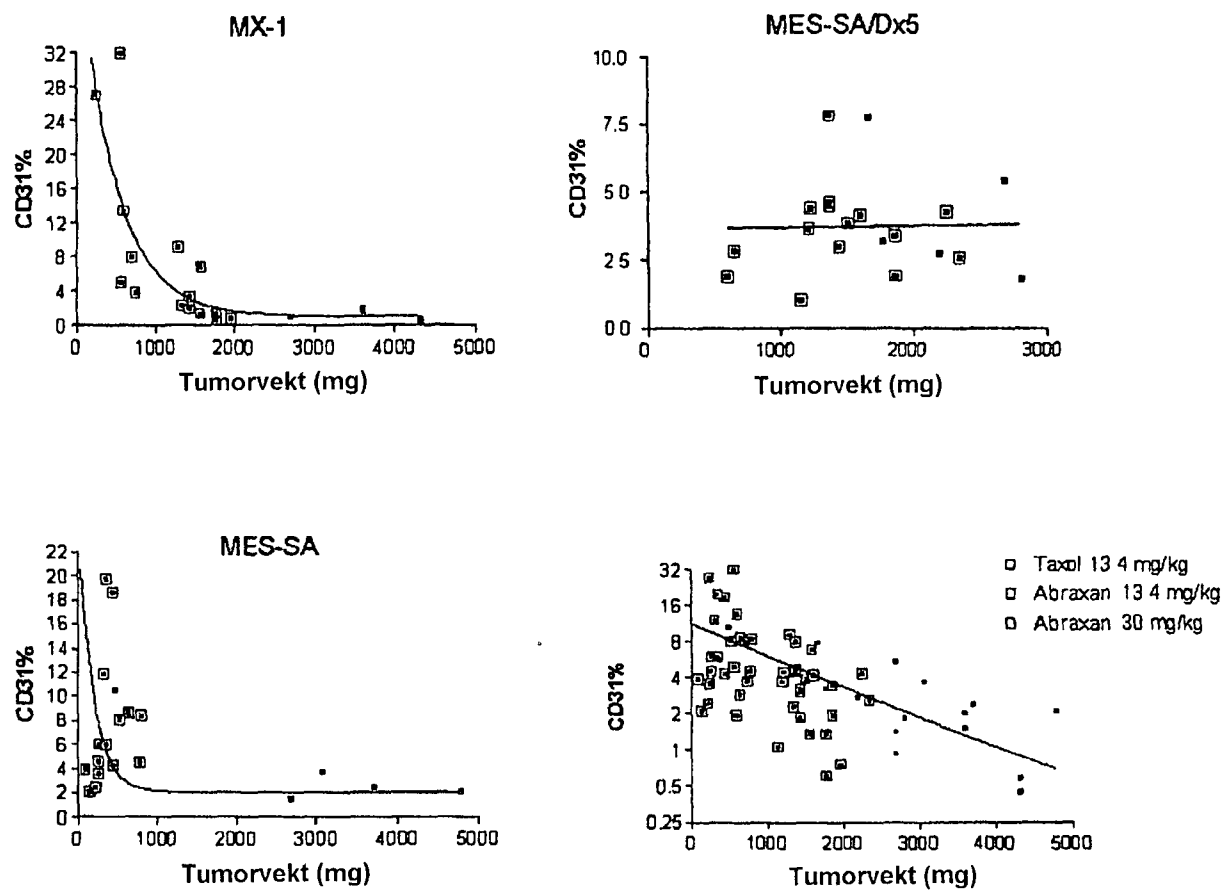


FIG. 15

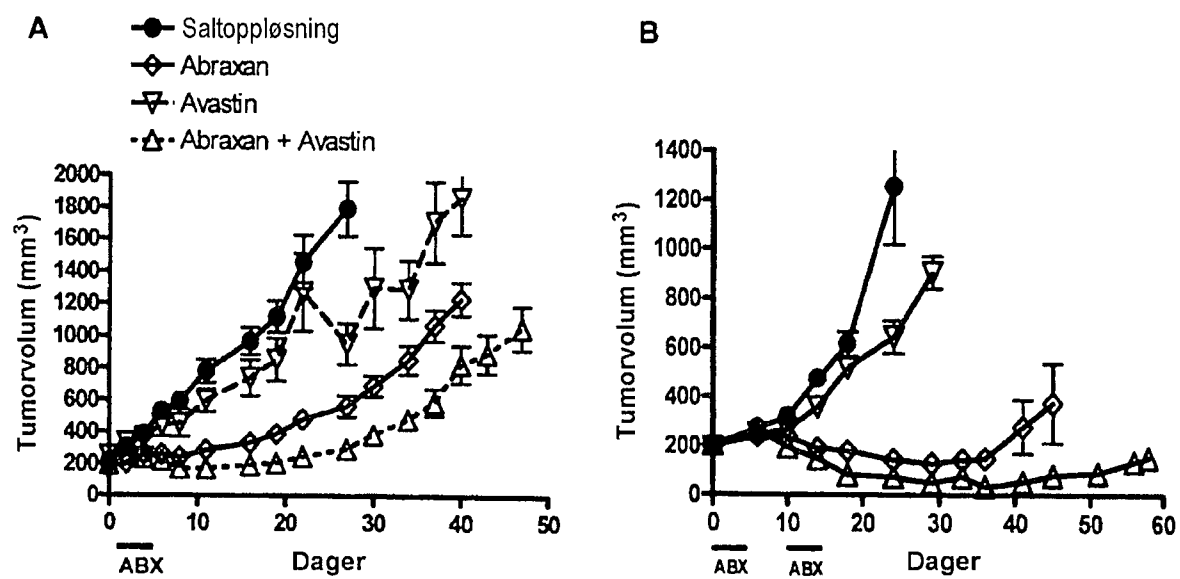


FIG. 16

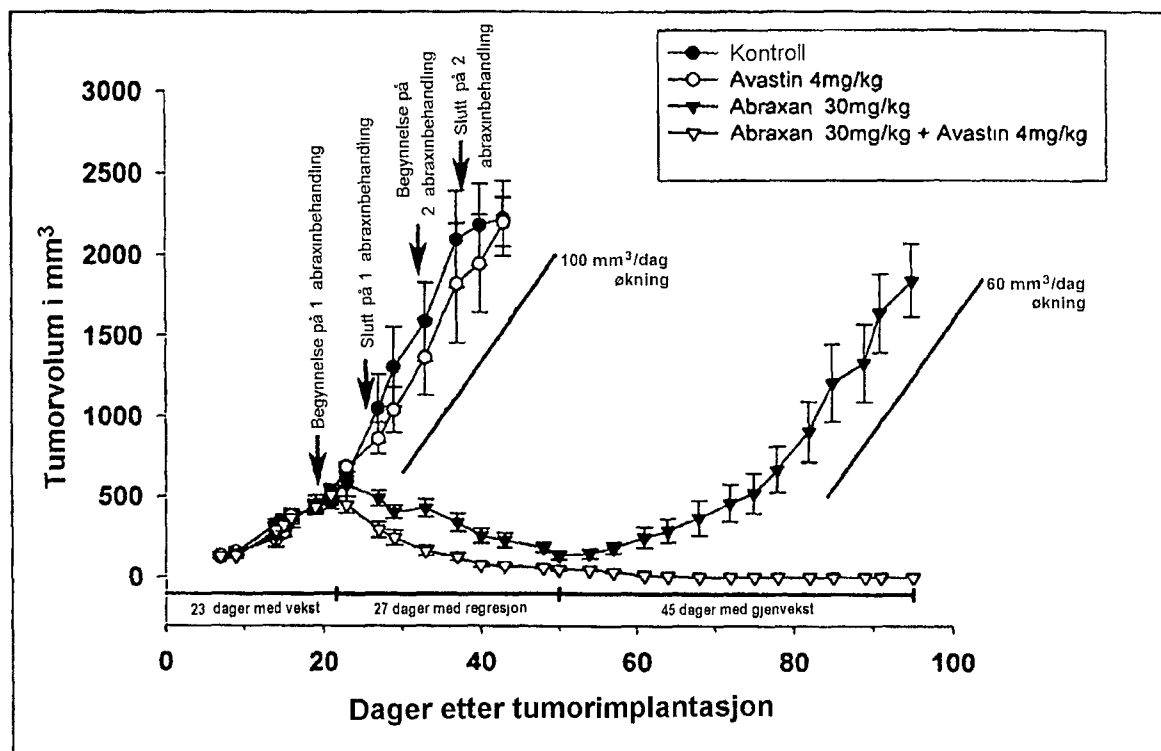


FIG. 17A

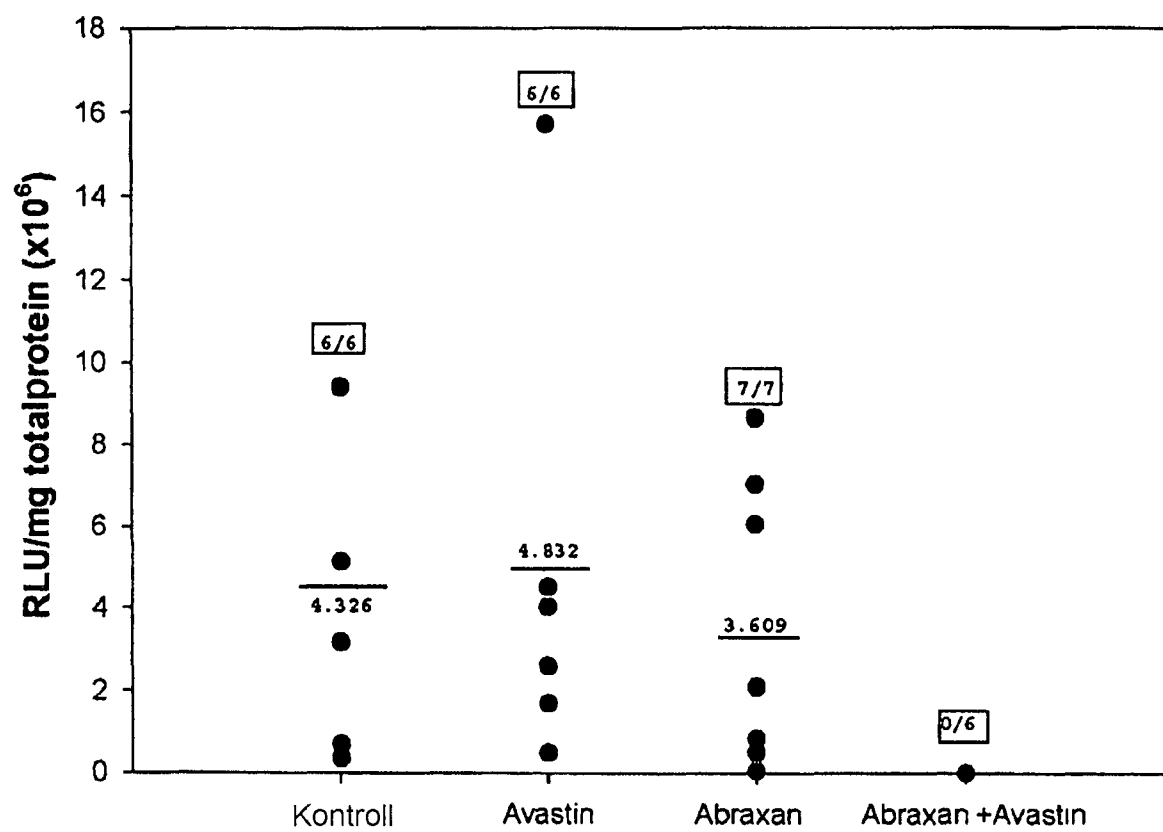


FIG. 17B

