



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110795** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

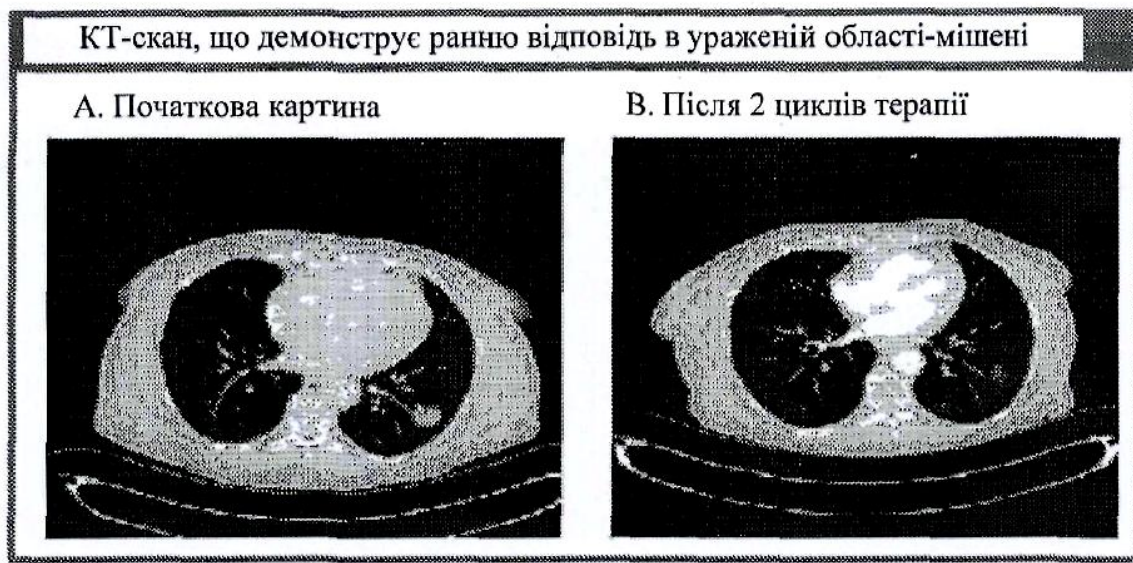
(21) Номер заявки:	а 2013 00190	(72) Винахідник(и):	Дісей Нейл П. (US), Соон-Шіонг Патрік (US)
(22) Дата подання заявки:	20.05.2011	(73) Власник(и):	АБРАКСІС БАЙОСАЙЄНС, ЕЛЕЛСІ, 11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100, Los Angeles, California 90025, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2016	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/351,846, 61/377,035, 61/446,932	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	HOSEIN, P.J. ET AL.: 'A phase II trial of nab- paclitaxel (NP) in patients with advanced pancreatic cancer (PC) who have progressed on gemcitabine (G)- based therapy, abstr 4120' JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. vol. 28, no. 15S, 2001
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.06.2010, 25.08.2010, 25.02.2011		EI-KHOUEIRY, A.B. ET AL.: 'A phase I study of two different schedules of nab-paclitaxel (Nab-p) with ascending doses of vandetanib (V) in patients (pts) with advanced solid tumors' JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. vol. 28, 20 May 2010, page 15S WO 2006/089290 A1, 24.08.2006
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2013, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2016, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/037462, 20.05.2011		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який раніше піддавався лікуванню в зв'язку зі злоякісною пухлиною підшлункової залози (наприклад, впливу терапії на основі гемцитабіну), шляхом введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, та іншого терапевтичного засобу.

UA 110795 C2



Фіг. 1

ОПИС

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Дана заявка має пріоритет, відповідний датам пріоритету попередніх патентних заявок США №№ 61/351846, поданої 4 червня 2010 року, 61/377035, поданої 25 серпня 2010 року, і 61/446932, поданої 25 лютого 2011 року, зміст кожної з яких в повному обсязі включений в даний опис у вигляді посилання.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується способів і композицій для лікування раку підшлункової залози у індивіда шляхом введення композицій, що містять наночастинки, які включають в себе таксан і альбумін, як терапії другої лінії.

ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Рак підшлункової залози відрізняється найбільш високим процентом смертності серед всіх злоякісних пухлин і є четвертою з найбільш поширених причин смерті від злоякісних пухлин серед дорослого населення Сполучених Штатів Америки, складаючи, за оцінками, близько 42470 випадків на рік. Див. Nieto et al., The Oncologist, 13:562-576 (2008); а також Cancer Facts and Figures, American Cancer Society (2009). Це становить приблизно 3 % знову діагностованих щорічних випадків злоякісних пухлин в Сполучених Штатах Америки. Однак майже вдвічі більше цієї кількості хворих злоякісними пухлинами пацієнтів, приблизно 6 %, вмирають від злоякісної пухлини підшлункової залози. Див. Cancer Facts and Figures, American Cancer Society (2009). Високий рівень смертності від злоякісної пухлини підшлункової залози є результатом високої частоти випадків наявності метастазуючого захворювання вже під час встановлення діагнозу. В результаті тільки 5-15 % пацієнтів з пухлинами є операбельними. Див. Nieto et al., The Oncologist, 13:562-576 (2008).

Основним стандартним лікуванням (терапією першої лінії) злоякісної пухлини підшлункової залози є лікування гемцитабіном (наприклад, GEMZAR®), яке було схвалене Управлінням по контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами ("FDA") в 1996 році. При клінічному випробуванні за участі 126 пацієнтів з прогресуючим раком підшлункової залози (63 з яких лікували гемцитабіном) гемцитабін виявив себе як препарат, який по ефективності перевершує 5-фторурацил (5-FU) відносно середньої загальної виживаності (5,7 місяця у випадку гемцитабіну в порівнянні з 4,2 місяця у випадку 5-FU), середньої тривалості прогресування захворювання (2,1 місяця у випадку гемцитабіну в порівнянні з 0,9 місяця у випадку 5-FU), а також відносно клінічно сприятливих реакцій. Однак, незважаючи на те, що лікування гемцитабіном стало стандартною паліативною терапією злоякісної пухлини підшлункової залози з того моменту, як він був схвалений в 1996 році, прогрес в лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози є дуже незначним. Для всіх випадків злоякісних пухлин підшлункової залози, разом взятих, процент пацієнтів з відносною 5-річною виживаністю, у випадку раку підшлункової залози, між 1996 і 2004 роками становив 5 %, суттєво нижче, ніж процент виживаності у випадку інших злоякісних пухлин. Див. American Cancer Society, Surveillance and Health Policy Research (2009).

Проведена множина досліджень, але поліпшену терапевтичну схему для лікування раку підшлункової залози шляхом комбінування гемцитабіну з другим засобом ідентифікувати не вдалося. Єдиним виключенням серед невдалих спроб ідентифікації ефективною комбінованою терапевтичною схемою виявилася комбінація гемцитабіну і ерлотинібу (наприклад, TARCEVA®). Див. Moore et al., J. Clin. Oncol. 25:1960-1966 (2007). Комбінація гемцитабін/ерлотиніб поліпшувала показники середньої загальної виживаності (6,4 місяця в порівнянні з 6,0 місяця) і середньої виживаності, вільної від невдалих спроб лікування, при прогресуванні захворювання (3,8 місяця в порівнянні з 3,5 місяця), в порівнянні з такими при монотерапії гемцитабіном. Див. там же. Виходячи з такого дуже помірного поліпшення в загальній виживаності і виживаності, вільній від невдалих спроб лікування, при прогресуванні захворювання (0,4 і 0,3 місяці, відповідно), FDA схвалила комбінацію гемцитабін/ерлотиніб в 2005 році. Незважаючи на це, комбінація гемцитабін/ерлотиніб не стала широко використовуваною як стандартне лікування при терапії злоякісної пухлини підшлункової залози внаслідок побічних ефектів, асоційованих з комбінацією гемцитабін/ерлотиніб, а також внаслідок того, що вона давала мінімальні переваги в порівнянні з виживаністю, спостережуваною у випадку застосування монотерапії гемцитабіном. Див. Nieto et al., The Oncologist, 13:562-576 (2008).

На сьогоднішній день не розроблені стандартні керівні указання відносно другої лінії терапії злоякісних пухлин підшлункової залози. Відсутні дані, підтверджуючі ефективність другої лінії терапії в порівнянні з кращими схемами підтримуючого лікування. Переваги другої лінії терапії досить незначні в порівнянні з токсичністю лікарського засобу. Almhanna et al., 2008, Oncology, Vol. 22, № 10.

Таксани вивчалися як друга лінія терапії у пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, резистентних до гемцитабіну. У нечисленному дослідженні щотижневе лікування паклітакселом у 18 пацієнтів з рекурентним захворюванням викликало реакцію на лікування у 6 % і серединну загальну виживаність, що становить 17,5 тижня. Almhanna et al., *Oncology*, 22:10 (2008). У двох нечисленних дослідженнях з використанням комбінації доцетакселу і гефітінібу медіанна загальна виживаність становила приблизно 12 тижнів. Капецитабін також комбінували з доцетакселом, при цьому частота реакції на лікування коливалася від 1 до 12 %, а загальна медіанна виживаність становила приблизно 13 тижнів. У дослідженні за участі 15 пацієнтів комбінація доцетакселу з мітоміцином і іринотеканом реакції не викликала, і серединна загальна виживаність становила 24 тижні. Про клінічно сприятливі впливи ні в одному з вказаних досліджень не повідомлялося. Almhanna et al., *Oncology*, 22:10 (2008).

Було виявлено, що зв'язаний з альбуміном паклітаксел (наприклад, ABRAXANE®) в поєднанні з гемцитабіном є добре переносимим при прогресуючому раку підшлункової залози в фазі I/II дослідження і має протипухлинну активність. Див., наприклад, патентну заявку США № 2006/0263434; Maitra et al., *Mol. Cancer Ther.* 8(12 Suppl.):C246 (2009); Loehr et al., *J. of Clinical Oncology* 27(15S) (May 20 Supplement): 200, Abstract № 4526 (2009); Von Hoff et al., *J. of Clinical Oncology* 27(15S) (May 20 Supplement), Abstract № 4526 (2009); а також Kim et al., *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 46, Abstract № 1440 (2005).

Описи всіх публікацій, патентів, патентних заявок і опублікованих патентних заявок, які тут цитуються, вважаються, таким чином, в повному обсязі включеними в даний опис у вигляді посилань.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід в деяких його втіленнях пов'язаний зі способом лікування раку підшлункової залози (такого як поширений рак підшлункової залози) у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає (або складається, або по суті складається з) введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (тут і далі званої також "композицією наночастинок" або "композицією наночастинок таксану"), згідно з яким вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози (що тут далі згадується як "попередня терапія" або "першочергова терапія").

У певних втіленнях попередня першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну ("терапія на основі гемцитабіну"). У певних втіленнях першочергова терапія являє собою монотерапію гемцитабіном. У певних втіленнях першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну і ерлотинібу. У певних втіленнях першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну і 5-FU. У певних втіленнях першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну, ерлотинібу, капецитабіну і/або 5-FU. У певних втіленнях першочергова терапія являє собою ад'ювантну терапію гемцитабіном. У певних втіленнях першочергова терапія являє собою неад'ювантну терапію гемцитабіном.

У певних втіленнях у індивіда спостерігався прогрес в період проведення попередньої першочергової терапії. Наприклад, у вказаного індивіда спостерігався прогрес протягом періоду приблизно в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців після проведення попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає рецидивуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, тобто вказаний індивід початково є реагуючим на попереднє першочергове терапевтичне лікування, але у нього розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення попередньої першочергової терапії.

Незважаючи на те, що в описі, пропонованому нижче, описані індивіди, у яких спостерігається прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну), як приклади втілень, зрозуміло, що наведений тут опис застосовний також до індивідів, які резистентні або несприйнятливі до попередньої першочергової терапії, до індивідів, відносно яких неприйнятне продовження попередньої першочергової терапії (наприклад, внаслідок відсутності у них реакції (відповіді) на лікування і/або внаслідок його токсичності), до індивідів, у яких виникає рецидив захворювання підшлункової залози після проведення попередньої першочергової терапії, до індивідів, організм яких не реагує на попередню першочергову терапію, до індивідів, які виявляють менш визначений ступінь реагування, і/або до індивідів, які виявляють підвищену реактивність. Описані тут способи передбачають всі способи другої лінії терапії для лікування злоякісних пухлин підшлункової залози, які включають в себе введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в

себе альбумін і таксан. Описані тут способи передбачають також всі способи третьої лінії терапії для лікування злоякісних пухлин підшлункової залози, які включають в себе введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан.

Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози (такого як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає (або складається з, або по суті складається з) введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігався прогрес в період проведення попередньої першочергової терапії (наприклад, прогрес через будь-який з проміжків приблизно в 3, 6, 9 або 12 місяців після початку попередньої першочергової терапії). У певних втіленнях вказаною попередньою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях у вказаному способі не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб включає в себе ведення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях у вказаному способі не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях у вказаному способі не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (який використовується взаємозамінним чином з терміном "АБРАКСАН®")). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®).

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, при цьому у індивіда спостерігався прогрес в період проведення попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, причому середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому у індивіда спостерігався прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, причому середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому у індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить Nab-паклітаксел, при цьому у індивіда спостерігався прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, при цьому у індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаним способом не передбачається введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачається введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog).

У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньовенно. У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньоартеріально. У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньоочеревинно.

У певних втіленнях рівні сироваткового СА19-9 (вуглеводний антиген 19-9) у індивіда, якому вводять композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, знижуються щонайменше приблизно на 50 % (наприклад, щонайменше приблизно на 60, 70, 80, 90, 95 %) в порівнянні з рівнями сироваткового СА19-9 до вказаного лікування.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування індивіда, що має локально прогресуючу, неоперабельну або метастазуючу карциному епітелію проток підшлункової залози, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес протягом 6 місяців (наприклад, протягом приблизно 5, 4, 3, 2, 1 місяця) при проведенні терапії на основі гемцитабіну, який передбачає введення (таке як внутрішньовенне введення) індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан (такі як наночастинки, що містять альбумін і паклітаксел, наприклад АБРАКСАН®). У певних втіленнях композицію наночастинок вводять щотижня в дозі 100 мг/м². В певних втіленнях вказане введення здійснюють три рази в чотири тижні.

Запропоновані також способи комбінованої терапії для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози. Таким чином, в певних втіленнях запропонований, наприклад, спосіб лікування раку підшлункової залози, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу. У певних втіленнях у індивіда спостерігається прогрес в період проведення попередньої першочергової терапії (наприклад, прогрес через будь-який з проміжків приблизно в 3, 6, 9 або 12 місяців після початку попередньої терапії). У певних втіленнях вказаною попередньою (першочерговою) терапією є терапія на основі 5-гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаного іншого засобу вводять одночасно або послідовно. У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаного іншого засобу вводять одночасно. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксаном є доцетаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм. У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®).

У певних втіленнях будь-якого з вказаних вище втілень, пов'язаних з комбінованою терапією, інший агент не є гемцитабіном. У певних втіленнях інший агент не є засобом на основі платини (таким як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog).

У певних втіленнях будь-якого з наведених вище втілень, пов'язаних з комбінованою терапією, вказаним іншим засобом є засіб-антиметаболіт, інгібітори тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR), інгібітор матриксної металопротеїнази, інгібітор топоізомерази, протеасомний інгібітор, засоби на основі платини, терапевтичне антитіло, інгібітор фарнезилтрансферази, антиангіогенний засіб і макролід. У певних втіленнях вказаним іншим засобом є вандетаніб, 5-фторурацил, ерлотиніб, гефітініб, маримастат, іринотекан, типіфарніб, пеметрексед, екзатекан, капецитабін, ралтитрексед, цетуксимаб, бевацизумаб, бортезоміб, рапаміцин або гемцитабін.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості ерлотинібу, при цьому у індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору VEGFR2 і EGFR (званого тут далі "інгібітором VEGFR/EGFR").

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості вандетанібу. У певних втіленнях вказаний індивід раніше не піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози. У певних втіленнях терапія на основі гемцитабіну на вказаного індивіда не діє.

Злоякісні пухлини підшлункової залози, які можна лікувати описаними тут способами, включають в себе, але не обмежені перерахованим, екзокринні злоякісні пухлини підшлункової залози і ендокринні злоякісні пухлини підшлункової залози. Екзокринні злоякісні пухлини підшлункової залози включають в себе, але не обмежені перерахованим, аденокарциноми, карциноми ацинарних клітин, аденосквамозні карциноми, колоїдні карциноми, недиференційовані карциноми з остеокластоподібними гігантськими клітинами, гепатоїдні

кациноми, внутрішньопротокові папілярно-муцинозні пухлини, муцинозні кістозні пухлини, панкреатобластоми, серозні цистаденоми, перснеподібноклітинний рак, солідні пухлини і псевдопапіломи, протокові карциноми підшлункової залози і недиференційовані карциноми. У певних втіленнях екзокринною злоякісною пухлиною підшлункової залози є карцинома проток підшлункової залози.

Ендокринні злоякісні пухлини підшлункової залози включають в себе, але не обмежені перерахованием, інсуліноми і глюкагономи.

У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози являє собою будь-яку з ранніх стадій раку підшлункової залози, неметастазуючу злоякісну пухлину підшлункової залози, первинну злоякісну пухлину підшлункової залози, оперовану злоякісну пухлину підшлункової залози, прогресуючий рак підшлункової залози, локально прогресуючу злоякісну пухлину підшлункової залози, метастазуючу злоякісну пухлину підшлункової залози, неоперабельну злоякісну пухлину підшлункової залози, рак підшлункової залози в стані ремісії, рецидив злоякісної пухлини підшлункової залози, злоякісну пухлину при ад'ювантній терапії або злоякісну пухлину при неоад'ювантній терапії. У певних втіленнях вказаний рак підшлункової залози є локально прогресуючим раком підшлункової залози, неоперабельним раком підшлункової залози або метастазуючою карциномою епітелію проток підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний рак підшлункової залози є резистентним до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози є резистентною до терапії на основі гемцитабіну.

Описані тут способи можуть бути використані для будь-якої однієї або декількох з наступних цілей: для полегшення будь-якого одного або декількох симптомів злоякісної пухлини підшлункової залози, для припинення прогресування злоякісної пухлини підшлункової залози, для зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози, для руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози, інгібування росту злоякісної пухлини підшлункової залози, для пролонгування загальної виживаності, пролонгування виживаності за відсутності прогресування захворювання, пролонгування часового періоду до початку прогресування злоякісної пухлини підшлункової залози, для запобігання або затримки утворення метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози, зменшення (наприклад, поширення) передіснуючих метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози, що скорочує кількість випадків або загальну обтяжливість передіснуючими метастазами злоякісної пухлини підшлункової залози, для профілактики виникнення рецидиву злоякісної пухлини підшлункової залози і/або поліпшення клінічного стану при злоякісній пухлині підшлункової залози.

Запропоновані також композиції (такі як фармацевтичні композиції), лікарські засоби, набори і одиничні лікарські форми, застосовні в описаних тут способах.

Тут запропоновані також способи лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, потребує такого лікування, які передбачають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний прогрес настає протягом менше ніж приблизно 12 місяців. У певних втіленнях вказана терапія на основі гемцитабіну додатково включає в себе ерлотиніб. У певних втіленнях вказана терапія на основі гемцитабіну є монотерапією.

Тут запропоновані також способи лікування резистентної або несприйнятливої злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, потребує такого лікування, які передбачають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях попередню першочергову терапію тимчасово припиняють щонайменше на 6 місяців, коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях вказаною попередньою терапією є терапія на основі гемцитабіну. У певних втіленнях терапія на основі гемцитабіну додатково включає в себе ерлотиніб. У певних втіленнях вказана терапія на основі гемцитабіну є монотерапією.

Тут запропоновані також способи лікування рецидивуючої злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, потребує такого лікування, які передбачають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях попередню першочергову терапію тимчасово припиняють щонайменше на 6 місяців, коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях вказаною попередньою терапією є терапія на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказана терапія на основі гемцитабіну додатково включає в себе ерлотиніб. У певних втіленнях терапія на основі гемцитабіну є монотерапією.

Тут запропоновані також способи лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, які передбачають введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, при цьому у індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаного іншого засобу вводять одночасно або послідовно. У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаного іншого засобу вводять одночасно. У певних втіленнях вказаний інший засіб вибраний з групи, що складається з 5-фторурацилу, ерлотинібу, гефітинібу, маримастату, іринотекану, типіфарнібу, пеметрекседу, екзатекану, капецитабіну, ралтитрекседу, цетуксимабу, бевацизумабу, бортезомібу, рапаміцину, вандетанібу і гемцитабіну.

Тут запропоновані також способи лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, які передбачають введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і (b) ефективної кількості вандетанібу. У певних втіленнях вказану композицію наночастинок і вандетанібу вводять одночасно або послідовно. У певних втіленнях вказану композицію наночастинок і вандетанібу вводять одночасно.

У будь-якому з описаних тут втілень злоякісною пухлиною підшлункової залози є екзокринна злоякісна пухлина підшлункової залози або ендокринна злоякісна пухлина підшлункової залози. У будь-якому з описаних тут втілень вказана злоякісна пухлина підшлункової залози являє собою карциному проток підшлункової залози. У будь-якому з описаних тут втілень вказана злоякісна пухлина підшлункової залози є локально прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, неоперабельною злоякісною пухлиною підшлункової залози або метастазуючою карциномою проток підшлункової залози. У будь-якому з описаних тут втілень вказану композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, вводять парентерально. У будь-якому з описаних тут втілень вказану композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, вводять внутрішньовенно або внутрішньоартеріально. У будь-якому з описаних тут втілень вказаним таксаном є паклітаксел. У будь-якому з описаних тут втілень вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр не більше ніж приблизно 200 нм. У будь-якому з описаних тут втілень вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр менше ніж приблизно 200 нм. У будь-якому з описаних тут втілень таксан в наночастинках покритий альбуміном. У будь-якому з описаних тут втілень вказаним індивідом є людина. У будь-якому з описаних тут втілень рівні сироваткового СА19-9 (вуглеводний антиген 19-9) у індивіда зменшуються щонайменше приблизно на 50 % в порівнянні з рівнями сироваткового СА19-9 до вказаного лікування.

Вказані вище і інші аспекти і переваги даного винаходу стануть очевидними з подальшого докладного опису і прикладеної формули винаходу. Потрібно мати на увазі, що яка-небудь одна, декілька або всі властивості, вказані в описаних тут різних втіленнях, можуть бути скомбіновані, з утворенням інших втілень даного винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фігурі 1 показана рання відповідь в ураженій області-мішені на початковому рівні і після 2 циклів терапії під дією стабілізованої альбуміном композиції наночастинок паклітакселу (тобто Nab-паклітакселу).

На фігурі 2 наведені криві виживаності Каплана-Мейєра за відсутності прогресування захворювання (фігура 2A) і загальної виживаності (фігура 2B) після лікування Nab-паклітакселом у пацієнтів з III і IV стадіями раку підшлункової залози.

На фігурі 3 показана кореляція між імунорістохімією (IHC, Immunohistochemistry) багатого цистеїном секретованого білка SPARC (Secreted Protein Rich in Cysteine) і виживаністю за відсутності прогресування захворювання, PFS (Progression-Free Survival). SD: Стабільне захворювання (Stable Disease); PR: часткова відповідь (Partial Response).

На фігурі 4 представлена картина імунорістохімії SPARC двох різних пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному винаході запропоновані способи і композиції для лікування злоякісних пухлин підшлункової залози (таких як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда як друга лінія терапії (наприклад, у індивіда, який раніше піддавався лікуванню відносно злоякісної пухлини підшлункової залози) шляхом введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. Вказаний спосіб може являти собою або спосіб монотерапії, або спосіб комбінованої терапії.

У фазі II випробування в популяції пацієнтів з локально прогресуючою, неоперабельною або метастазуючою карциномою протоків підшлункової залози, у яких спостерігався прогрес при

проведенні терапії на основі гемцитабіну, автори винаходу виявили, що стабілізована альбуміном композиція наночастинок паклітакселу, а саме Nab-паклітаксел, забезпечує клінічно сприятливий вплив (часткову відповідь або стабілізацію захворювання) приблизно у 37 % підданих лікуванню пацієнтів, і приблизно 21 % пацієнтів продовжували приймати лікування щонайменше протягом 6 місяців. Було виявлено також, що рівні сироваткового СА19-9 знижуються приблизно на 52 % у пацієнтів зі стабільним захворюванням або у пацієнтів з частковою відповіддю, в порівнянні приблизно із 18 % зниженням у пацієнтів з прогресуючим захворюванням.

У одному з аспектів запропонований спосіб лікування злоякісної пухлини підшлункової залози (такої як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози.

У іншому аспекті запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози (такого як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, при цьому вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози.

У іншому аспекті запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози (такого як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості вандетанібу. У певних втіленнях вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід раніше не піддавався лікуванню в зв'язку зі злоякісною пухлиною підшлункової залози.

Запропоновані також композиції (такі як фармацевтичні композиції), лікарський препарат, набори і одиничні лікарські форми, застосовні в описаних тут способах.

Визначення

Тут "лікування" або "обробка" використовуються для позначення підходу для одержання сприятливих або необхідних результатів, включаючи клінічні результати. У цілях, які переслідуються в даному винаході, сприятливі або необхідні клінічні результати включають в себе, але не обмежені перерахунком, один або декілька результатів з наступних: полегшення одного або декількох симптомів, пов'язаних з даним захворюванням, зменшення ступеня вираженості захворювання, стабілізація захворювання (наприклад, запобігання або затримка настання стадії погіршення захворювання), запобігання або затримка поширення захворювання (наприклад, метастазування), запобігання або затримка рецидиву хвороби, затримка або уповільнення процесу прогресування захворювання, поліпшення стану хвороби, досягнення ремісії (часткової або повної) захворювання, зменшення дози одного або декількох інших лікарських засобів, необхідної для лікування даного захворювання, затримка процесу прогресування захворювання, підвищення або поліпшення якості життя, збільшення приросту ваги і/або збільшення тривалості життя. Терміном "лікування" охоплюється також зменшення патологічних наслідків злоякісної пухлини підшлункової залози. Способи згідно з даним винаходом передбачають будь-який один з вказаних аспектів лікування.

Термін "індивід" стосується ссавців і включає в себе, але не обмежений перерахунком, людину, жуйну тварину, коня, тварину з сімейства котячих, тварину, що належить до сімейства псових, гризунів або приматів.

Використовуваний тут термін "попередня терапія", або "першочергова терапія", стосується терапевтичної схеми, яка відрізняється від способів введення композицій наночастинок і яка призначалася до застосування вказаних способів. Як правило, але необов'язково, попередня терапія не включала в себе введення композиції наночастинок таксану. Потрібно мати на увазі, що попередня першочергова терапія включає в себе деякі з терапевтичних засобів, використовуваних в описаних тут способах.

Тут під терміном "з підвищеним ризиком" відносно індивіда мається на увазі індивід, у якого є підвищений ризик розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози. Індивід "з підвищеним ризиком" може мати або може не мати детектованого захворювання, а також у нього може бути виявлене або може бути не виявлене детектоване захворювання до застосування вказаних тут способів лікування. "З підвищеним ризиком" означає, що у індивіда є один або декілька так званих факторів ризику, які є вимірними параметрами, що корелюють з розвитком описаних тут злоякісних пухлин підшлункової залози. У індивіда, який має один або декілька таких факторів

ризик, є більш висока імовірність розвитку злоякісної пухлини, ніж у індивіда, який не має таких факторів ризику.

"Ад'ювантна терапія" стосується клінічного втручання, при якому у індивіда в історії хвороби була злоякісна пухлина підшлункової залози і він, як правило (але необов'язково), відповідає на терапію, яка включає в себе, але не обмежена перерахованим, хірургічне втручання (наприклад, хірургічна резекція), рентгенотерапію і хіміотерапію. Однак оскільки в історії хвороби вказаних індивідів фігурує злоякісна пухлина підшлункової залози, вважається, що у даних індивідів є підвищений ризик розвитку вказаного захворювання. Лікування або проведення "ад'ювантної терапії" стосується подальшого способу лікування. Ступінь ризику (наприклад, коли індивіда при ад'ювантній терапії відносять до групи "високого ризику" або "низького ризику") залежить від декількох факторів, частіше за все від ступеня вираженості захворювання при першій спробі лікування.

"Неоад'ювантна терапія" стосується клінічного втручання, при якому вказаний спосіб здійснюють до попередньої (першочергової)/радикальної терапії.

Тут під "затримкою" розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози мається на увазі відстрочення, гальмування, уповільнення, затримка, стабілізація і/або віддалення розвитку вказаного захворювання. Така затримка може мати різну тривалість, залежно від історії хвороби і/або конкретного індивіда, що піддається лікуванню. Як повинно бути очевидно фахівцям в даній галузі, суттєва або значна затримка може фактично охоплювати і запобігання, при якому у вказаного індивіда дане захворювання не розвивається. Спосіб, який "затримує" розвиток злоякісної пухлини підшлункової залози, є способом, який зменшує імовірність розвитку захворювання в рамках певного часового періоду і/або зменшує ступінь вираженості захворювання в рамках певного часового періоду, в порівнянні з ситуацією, коли вказаний спосіб не застосовується. Такі порівняння звичайно основані на клінічних дослідженнях, при яких використовується статистично значуще число суб'єктів. Розвиток злоякісної пухлини підшлункової залози можна детектувати за допомогою стандартних способів, включаючи, але ними не обмежуючись, комп'ютерну томографію (КТ-сканування, наприклад спіральне КТ-сканування), ендоскопічне ультразвукове сканування (EUS), ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ERCP), лапароскопію або біопсію (наприклад, черезшкірну голкову біопсію або тонкоглову аспирацію). Розвиток може стосуватися також і прогресії злоякісної пухлини підшлункової залози, яка на ранній стадії може не визначатися і яка включає в себе рецидив.

Тут під "комбінованою терапією" мається на увазі, що перший засіб вводять в поєднанні з іншим засобом. Вираз "в поєднанні з" стосується введення одного терапевтичного засобу на доповнення до іншого терапевтичного засобу, наприклад введення описаної тут композиції наночастинок на доповнення до введення іншого засобу одному і тому ж індивіду. Як такий, вираз "в поєднанні з" стосується введення одного терапевтичного засобу до, під час або після доставки індивіду іншого терапевтичного засобу.

Використовуваний тут термін "ефективна кількість" стосується кількості сполуки або композиції, достатньої для лікування точно встановленого розладу, стану або захворювання, наприклад поліпшення, тимчасового полегшення, ослаблення і/або відстрочення одного або декількох з його симптомів. Відносно злоякісної пухлини підшлункової залози, ефективна кількість включає в себе кількість, достатню, щоб скоротити розмір пухлини і/або щоб зменшити швидкість росту пухлини (наприклад, загальмувати ріст пухлини), або щоб запобігти або відстрочити іншу небажану клітинну проліферацію в злоякісній пухлині підшлункової залози. У певних втіленнях ефективною кількістю є кількість, якої достатньо, щоб відстрочити розвиток злоякісної пухлини підшлункової залози. У певних втіленнях ефективною кількістю є кількість, якої достатньо для запобігання або відстрочення рецидиву. Ефективна кількість може бути введена в результаті одного або декількох введень. У випадку злоякісної пухлини підшлункової залози ефективна кількість лікарського засобу або композиції може (i) зменшити число клітин злоякісної пухлини підшлункової залози; (ii) зменшити розмір пухлини; (iii) викликати інгібування, затримку, уповільнення до певного ступеня і, переважно, зупинення інфільтрації клітин злоякісної пухлини підшлункової залози до периферичних органів; (iv) викликати інгібування (тобто уповільнення до певного ступеня і, переважно, зупинення) метастазування пухлини; (v) викликати інгібування пухлинного росту; (vi) запобігти або відстрочити виникнення і/або рецидив пухлини; (vii) полегшити до певного ступеня один або декілька симптомів, асоційованих зі злоякісною пухлиною підшлункової залози; і/або (viii) зруйнувати (наприклад, знищити) строму злоякісної пухлини підшлункової залози.

Тут термін "одночасне введення" означає, що першу терапію і другу терапію в схемі комбінованої терапії проводять з часовим інтервалом не більше ніж приблизно в 15 хвилин,

наприклад не більше ніж приблизно в 10, 5 або 1 хвилину. Коли першу і другу терапії проводять одночасно, вказані перша і друга терапії можуть бути поміщені в одну і ту ж композицію (наприклад, в композицію, що містить як перший, так і другий терапевтичний засіб) або в окремі композиції (наприклад, коли перша терапія міститься в одній композиції, а друга терапія

5 міститься в іншій композиції).

Тут термін "послідовне введення" означає, що першу терапію і другу терапію в схемі комбінованої терапії вводять з часовим інтервалом більше ніж приблизно в 15 хвилин, наприклад більше ніж приблизно в 20, 30, 40, 50, 60 або більше хвилин. Насамперед може бути введена або перша терапія, або друга терапія. Перша терапія і друга терапія містяться в

10 окремих композиціях, які можуть міститися в одній і тій же або в різних упаковках або наборах.

Тут термін "одночасне введення" означає, що введення першої терапії і введення другої терапії в схемі комбінованої терапії перекриваються одне з одним.

Тут під "фармацевтично прийнятним" або "фармакологічно сумісним" мається на увазі матеріал, який не є небажаним в біологічному або в якому-небудь іншому відношенні, наприклад, такий матеріал може бути включений в фармацевтичну композицію, яка вводиться

15 пацієнту і при цьому не викликає будь-яких суттєвих небажаних біологічних ефектів, або взаємодіє з яким-небудь іншим компонентом вказаної композиції, в якій він міститься. Переважно, щоб фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти відповідали необхідним стандартам токсикологічного і виробничого тестування і/або щоб вони входили в список

20 Керівництва по інертних інгредієнтах, підготовленого Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США.

Тут мається на увазі, що описані аспекти і втілення даного винаходу включають в себе поняття "які складаються" і/або "які по суті складаються" з аспектів і втілень.

Тут термін "приблизно" відносно значення або параметра включає в себе (і описує) варіації

25 вказаних значення або параметра як таких. Наприклад, позначення "приблизно X" включає в себе позначення "X".

Тут і в прикладеній формулі винаходу, якщо конкретний контекст чітко не має на увазі інше, форми однини можуть включати також і форми множини.

Коли аспекти або втілення даного винаходу описані в термінах групи Маркуша або інших альтернативних угруповань, даний винахід охоплює не тільки повністю перераховані групи

30 загалом, але і індивідуально кожний член такої групи і всіх можливих підгруп головної групи, а також один або декілька відсутніх членів головної групи. У даному винаході розглядається також і детально описана діагностика методом виключення одного або декількох членів з будь-яких заявлених у винаході груп.

35 Способи лікування раку підшлункової залози

У даному винаході запропоновані способи лікування злоякісних пухлин підшлункової залози (таких як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда (такого як людина), які передбачають введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить

40 наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози (званому також "попередньою терапією" або "попередньою першочерговою терапією", або "першочерговою терапією").

У даному винаході запропоновані способи лікування злоякісних пухлин підшлункової залози (таких як прогресуючий рак підшлункової залози) у індивіда (такого як людина), які передбачають введення вказаному індивіду а) ефективної кількості композиції, яка містить

45 наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і b) ефективної кількості іншого засобу, при цьому вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку зі злоякісною пухлиною підшлункової залози.

Само собою зрозуміло, що посилання на описані нижче способи, також як і сам опис способів лікування злоякісних пухлин підшлункової залози, є лише зразковими і що даний опис

50 рівною мірою застосовний до способів лікування злоякісних пухлин підшлункової залози за допомогою способів комбінованої терапії і включає в себе такі способи. Крім того, незважаючи на те, що в наведеному нижче описі як приклади втілення описані індивіди, у яких спостерігався прогрес при попередній першочерговій терапії (такій як терапія на основі гемцитабіну), само собою зрозуміло, що наведений тут опис застосовний також і до індивідів, які є резистентними

55 або нечутливими до попередньої терапії, до індивідів, які є непридатними для продовження попередньої першочергової терапії (наприклад, внаслідок їх нездатності відповідати на неї і/або внаслідок її токсичності), до індивідів, у яких після попередньої першочергової терапії виявлений рецидив захворювання підшлункової залози, до індивідів, які є нереагуючими на попередню терапію, до індивідів, у яких виявляється менше ніж бажаний рівень відповіді, і/або

60 до індивідів, у яких виявляється підвищена реакція відповіді. Тут реакція відповіді може бути

визначена по рівнях CA19-9, RECIST [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, або критерій оцінки відповіді в солідних пухлинах], КТ-скануванню, біопсії, імуногістохімії і ін. Описані тут способи включають в себе всі способи терапії другої лінії для лікування злоякісних пухлин підшлункової залози, які включають в себе введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан. Описані тут способи включають в себе всі способи терапії третьої лінії для лікування злоякісних пухлин підшлункової залози, які включають в себе введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан.

У певних втіленнях у індивіда спостерігається прогрес в період проведення попередньої першочергової терапії. Наприклад, у вказаного індивіда спостерігається прогрес протягом будь-якого з періодів приблизно в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців при лікуванні по схемі попередньої терапії. У певних втіленнях вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід є непридатним для продовження попередньої терапії (наприклад, внаслідок його нездатності відповідати на неї і/або внаслідок її токсичності). У певних втіленнях вказаний індивід не здатний відповідати на попередню терапію. У певних втіленнях вказаний індивід є частково реагуючим на попередню терапію. У певних втіленнях у індивіда виявляється менше ніж бажаний рівень відповіді. У певних втіленнях у вказаного індивіда виявляється підвищена реакція відповіді. У певних втіленнях у вказаного індивіда виявляється рецидив злоякісної пухлини підшлункової залози, тобто вказаний індивід є початково таким, що відповідає на лікування під дією попередньої терапії, але приблизно в будь-який з проміжків часу приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення попередньої першочергової терапії у нього розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози.

У певних втіленнях вказану попередню першочергову терапію тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають застосування способів згідно з даним винаходом. У певних втіленнях вказану попередню першочергову терапію не припиняють, коли починають застосування способів згідно з даним винаходом.

У певних втіленнях вказаний спосіб додатково включає в себе стадію відбору пацієнтів для лікування. Наприклад, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній терапії, при цьому вказаний спосіб передбачає а) визначення того, чи дійсно у індивіда спостерігається прогрес в період проведення попередньої першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну), і б) введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній терапії, при цьому вказаний спосіб передбачає а) відбір індивіда, який був нечутливий до попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну), і б) введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній терапії (такій як терапія на основі гемцитабіну), де вказаний спосіб передбачає введення ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан, індивіду, при цьому вказаного індивіда вибирають для лікування на основі визначення того, що у вказаного індивіда спостерігається прогрес в період проведення попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній терапії (такій як терапія на основі гемцитабіну), де вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан, при цьому вказаного індивіда вибирають на основі відсутності реакції його організму на попередню терапію.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, якого піддавали лікуванню попередньою першочерговою терапією (такою як терапія на основі гемцитабіну), де вказаний спосіб включає в себе а) визначення того, чи є вказаний індивід придатним для продовження попередньої першочергової схеми лікування (наприклад, на основі відсутності реакції його організму і/або токсичності); і б) введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній терапії (такій як терапія на основі гемцитабіну), де вказаний спосіб включає в себе введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан, при цьому вказаного індивіда вибирають на основі визначення того, що даний індивід є непридатним для продовження попередньої першочергової терапії (наприклад, на основі відсутності реакції його організму і/або

токсичності). Індивід може бути непридатним для продовження попередньої першочергової терапії також і в тому випадку, якщо у вказаного індивіда виявляється менше ніж бажаний рівень відповіді або ж якщо у нього виявляються небажані симптоми, асоційовані з попередньою першочерговою терапією.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній першочерговій терапії, де вказаний спосіб включає в себе а) визначення того, чи є вказаний індивід резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну); і b) введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який був підданий попередній першочерговій терапії, при цьому вказаний спосіб передбачає введення ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан, індивіду, при цьому вказаний індивід вибраний на основі визначення того, що даний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog).

У певних втіленнях вказана попередня першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну ("терапія на основі гемцитабіну"). У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є монотерапія гемцитабіном. У певних втіленнях вказана попередня терапія включає в себе введення гемцитабіну і ерлотинібу. У певних втіленнях вказана попередня терапія включає в себе введення гемцитабіну і капецитабіну. У певних втіленнях вказана попередня першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну і 5-FU. У певних втіленнях вказана попередня першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну, ерлотинібу, капецитабіну і/або 5-FU. У певних втіленнях вказана попередня терапія є ад'ювантною гемцитабіновою терапією. У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є неoad'ювантна гемцитабінова терапія. У певних втіленнях вказана попередня першочергова терапія включає в себе хірургічне втручання.

У певних втіленнях описаний тут спосіб включає в себе введення композиції наночастинок таксану в поєднанні з одним або декількома засобами, використовуваними в попередній першочерговій терапії. У певних втіленнях описаний тут спосіб включає в себе введення композиції наночастинок таксану в поєднанні з засобом (засобами), який не використовувався в попередній терапії.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, причому таксан в наночастинках покритий альбуміном, і при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії (наприклад, прогрес в інтервалі приблизно в 3, 6, 9 або 12 місяців після початку попередньої терапії). У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказаний спосіб не передбачає введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний спосіб не передбачає введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказана композиція являє собою Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан в наночастинках покритий альбуміном, і де вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаною першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях таксаном є

паклітаксел. У певних втіленнях вказаним альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан в наночастинках покритий альбуміном, і де вказаний індивід не реагує на попередню терапію. У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб включає в себе введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан в наночастинках покритий альбуміном, і де вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний рівень відповіді на попередню першочергову терапію. У певних втіленнях вказаною першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан в наночастинках покритий альбуміном, і де у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення попередньої першочергової терапії). У певних втіленнях вказаною першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-

паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан в наночастинках покритий альбуміном, і при цьому попередню першочергову терапію тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях вказаною першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях альбуміном є людський сироватковий альбумін. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить стабілізовану альбуміном композицію наночастинок паклітакселу (Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®)). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, при цьому у індивіда спостерігається прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому у індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, причому середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому у вказаного індивіда спостерігався прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, що містить Nab-паклітаксел, при цьому у вказаного індивіда спостерігався прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес в період проведення терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад,

менше ніж приблизно 200 нм), де вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), де вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, що містить Nab-паклітаксел, де вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, де вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, і де вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), і при цьому вказаний індивід не здатний відповідати на попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), і при цьому вказаний індивід не здатний відповідати на попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, і при цьому вказаний індивід не здатний відповідати на попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинною злоякісною пухлиною підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де середній розмір частинки

наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, що містить Nab-паклітаксел, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до попередньої терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін, причому таксан покритий альбуміном, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у даного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинок, що включають в себе таксан і альбумін, причому таксан покритий альбуміном, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, що містить Nab-паклітаксел, де у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, де у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаним способом передбачене введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на

основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітору hedgehog). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаним способом передбачене введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, і при цьому попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну) тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, індивіду. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну) тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, індивіду. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, де таксан покритий альбуміном, де середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм), при цьому попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну) тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, індивіду. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить Nab-паклітаксел, при цьому попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну) тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, індивіду. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду ефективної кількості Nab-паклітакселу, при цьому попередню першочергову терапію (таку як терапія на основі гемцитабіну) тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб передбачає введення гемцитабіну в поєднанні з композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення засобу на основі платини (такого як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях рівні сироваткового СА 19-9 у індивіда, якому вводять композицію згідно з даним винаходом, суттєво зменшуються. У певних втіленнях рівні сироваткового СА 19-9 у індивіда, якому вводять композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, зменшуються щонайменше приблизно на 20 % (включаючи, наприклад щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 50, 52, 53, 55, 57, 59, 60, 70, 80, 90, 95 або 100 %) в порівнянні з рівнями сироваткового СА 19-9 до вказаного лікування. У певних втіленнях рівні сироваткового СА 19-9 у індивіда, якому вводять композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, зменшуються щонайменше приблизно на 50 % в порівнянні з рівнями сироваткового СА 19-9 до вказаного лікування.

У певних втіленнях вказаний спосіб призначений для лікування індивіда з локально прогресуючою, неоперабельною або метастазуючою карциномою проток підшлункової залози, при цьому у вказаного індивіда був прогрес протягом 6 місяців (наприклад, протягом приблизно 5, 4, 3, 2, 1 місяця) проведення терапії на основі гемцитабіну, при цьому вказаним способом передбачене введення (наприклад, внутрішньовенне введення) індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе альбумін і таксан (такі як наночастинки, що включають в себе альбумін і паклітаксел, наприклад АБРАКСАН®). У певних

втіленнях композицію наночастинок вводять щотижня в дозі 100 мг/м². В певних втіленнях вказане введення здійснюють три рази в чотири тижні.

У певних втіленнях злоякісною пухлиною підшлункової залози є екзокринна злоякісна пухлина підшлункової залози або ендокринна злоякісна пухлина підшлункової залози. Екзокринна злоякісна пухлина підшлункової залози включає в себе, але не обмежена перерахованим, аденокарциноми, карциноми ацинарних клітин, аденосквамозні карциноми, колоїдні карциноми, недиференційовані карциноми з остеокластоподібними гігантськими клітинами, гепатоїдні карциноми, внутрішньопротокові папілярно-муцинозні пухлини підшлункової залози, кістозні пухлини підшлункової залози, панкреатобластоми, серозні цистаденоми, перснєподібноклітинний рак, солідні і псевдопапілярні пухлини, карциноми проток підшлункової залози і недиференційовані карциноми. У певних втіленнях вказана злоякісна пухлина підшлункової залози являє собою карциному проток підшлункової залози.

Ендокринна злоякісна пухлина підшлункової залози включає в себе, але не обмежена перерахованим, інсуліноми і глюкагонами.

У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози є ранньою стадією раку підшлункової залози, неметастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, первинною злоякісною пухлиною підшлункової залози, прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, локально прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, метастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, неоперабельною злоякісною пухлиною підшлункової залози, злоякісною пухлиною підшлункової залози в стані ремісії або рецидивуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози є локально прогресуючим раком підшлункової залози, неоперабельним раком підшлункової залози або метастазуючою карциномою проток підшлункової залози. У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози є несприйнятливою до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози є резистентною до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях злоякісна пухлина підшлункової залози є операбельною (тобто пухлиною, яка вражає частину підшлункової залози або яка розташована відразу ж за її межами, що дозволяє здійснити її повне хірургічне видалення) або локально прогресуючою (неоперабельною) (тобто локалізовані пухлини можуть бути неоперабельними внаслідок їх проникнення в локальну судину або інвазії судини злоякісною пухлиною). У певних втіленнях злоякісну пухлину підшлункової залози, відповідно до TNM-класифікацій Американського Об'єднаного Комітету по Раку (AJCC), відносять до 0 (нульової) пухлинної стадії (така пухлина розташована у верхніх шарах клітин проток підшлункової залози і не інвазує розташовані глибше тканини, при цьому вона не розповсюджується за межами підшлункової залози (наприклад, карцинома підшлункової залози *in situ* або внутрішньоєпітеліальна неоплазія III підшлункової залози), до пухлинної стадії IA (пухлина обмежена підшлунковою залозою і має розмір менше 2 см, і вона не розповсюджується на сусідні лімфатичні вузли або відмінні ділянки), до пухлинної стадії IB (пухлина обмежена підшлунковою залозою і має розмір більше 2 см, і вона не розповсюджується на сусідні лімфатичні вузли або відмінні ділянки), до пухлинної стадії IIA (пухлина росте із зовнішньої частини підшлункової залози, але не проростає у великі кровоносні судини, і вона не розповсюджується на сусідні лімфатичні вузли або віддалені ділянки), до пухлинної стадії IIB (пухлина або обмежена підшлунковою залозою, або росте із зовнішньої частини підшлункової залози, але не проростає в сусідні великі кровоносні судини або великі нерви, і вона розповсюджується на сусідні лімфатичні вузли, але не на віддалені ділянки), до пухлинної стадії III (пухлина росте із зовнішньої частини підшлункової залози, проростає в сусідні великі кровоносні судини або великі нерви, і вона може розповсюджуватися, а може і не розповсюджуватися на сусідні лімфатичні вузли, вона не розповсюджується на віддалені ділянки) або до пухлинної стадії IV (злоякісна пухлина розповсюджується на віддалені ділянки).

Пропоновані тут способи можуть бути використані для лікування індивіда (наприклад, людини), у якого діагностована злоякісна пухлина підшлункової залози і у якого спостерігався прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії (наприклад, терапії на основі гемцитабіну, на основі ерлотинібу або на основі 5-фторурацилу). У певних втіленнях індивід є резистентним до лікування злоякісної пухлини підшлункової залози під дією терапії на основі гемцитабіну (наприклад, монотерапії гемцитабіном або комбінованої терапії гемцитабіном) і у нього після лікування спостерігається прогрес (наприклад, коли злоякісна пухлина підшлункової залози була несприйнятливою до лікування). У певних втіленнях вказаний індивід спочатку реагував на лікування злоякісної пухлини підшлункової залози під дією терапії на основі гемцитабіну (наприклад, монотерапії гемцитабіном або комбінованої терапії гемцитабіном), але після лікування захворювання почало прогресувати. У певних втіленнях вказаним індивідом є

людина у віці щонайменше приблизно 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 або 85 років. У певних втіленнях у вказаного індивіда є сімейна історія відносно раку підшлункової залози (наприклад, у нього щонайменше 2 родичи першого ступеня спорідненості були уражені злоякісною пухлиною підшлункової залози, без приєднання інших злоякісних пухлин або сімейних захворювань). У певних втіленнях у вказаного індивіда є один або більше спадкових синдромів злоякісних пухлин підшлункової залози, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, мутацію BRCA2, синдром сімейних атипових множинних невусів і меланоми (FAMMM), синдром Пейтца-Турена і спадковий панкреатит. У певних втіленнях вказаний індивід є заядлим курцем (наприклад, протягом більше ніж 10, 15 або 20 років). У певних втіленнях вказаний пацієнт має віковий діабет. У певних втіленнях вказаним індивідом є особа чоловічої статі. У певних втіленнях вказаним індивідом є особа жіночої статі. У певних втіленнях у вказаного індивіда має місце рання стадія злоякісної пухлини підшлункової залози, неметастазуючої пухлини підшлункової залози, первинного раку підшлункової залози, оперованої злоякісної пухлини підшлункової залози, прогресуючого раку підшлункової залози, локально прогресуючого раку підшлункової залози, метастазуючої пухлини підшлункової залози, неоперабельного раку підшлункової залози, раку підшлункової залози в стані ремісії або рецидивуючого раку підшлункової залози. У певних втіленнях у вказаного індивіда має місце стадія 0, IA, IB, IIA, IIB, III або стадія IV раку підшлункової залози, відповідно до TNM-критеріїв AJCC (Американського Об'єднаного Комітету по Раку) відносно стадій онкологічних захворювань. У певних втіленнях стан індивіда оцінюється по п'ятибальній шкалі оцінки стану онкологічного хворого, ECOG/WHO/Zubrod, як 0 (асимптоматичний), 1 (симптоматичний, але повністю амбулаторний), 2 (симптоматичний, <50 % постільного режиму протягом дня), 3 (симптоматичний, >50 % постільного режиму, але не прив'язаний до ліжка) або 4 (прив'язаний до ліжка). У певних втіленнях у вказаного індивіда при звертанні до лікаря виявляється єдине ураження. У певних втіленнях у вказаного індивіда при звертанні до лікаря виявляються множинні ураження.

У певних втіленнях індивідом є людина, у якої з'являється один або декілька симптомів, асоційованих зі злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід знаходиться на ранній стадії розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід знаходиться на запущеній стадії злоякісної пухлини підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід є генетично схильним або схильним в іншому відношенні (наприклад, має фактор ризику) до розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози. Вказані фактори ризику включають в себе, але не обмежені перерахованим, вік, стать, расу, дієту, наявність в історії хвороби колишньої злоякісної пухлини підшлункової залози, наявність синдрому спадкової злоякісної пухлини підшлункової залози (наприклад, мутації BRCA2, сімейної атипової множинної меланоми родимої плями, синдрому Пейтца-Турена, спадкового панкреатиту), генетичні основи (наприклад, сімейний рак підшлункової залози), а також вплив факторів навколишнього середовища. У певних втіленнях вказані індивіди з ризиком розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози включають в себе, наприклад, таких, що мають щонайменше 2 родичів першого ступеня близькості, які зазнали злоякісної пухлини підшлункової залози і не зазнали інших злоякісних пухлин або сімейних захворювань, а також індивідів, ступінь ризику яких визначається аналізом генетичних або біохімічних маркерів (наприклад, гена BRCA2, p16, STK11/LKB1 або PRSS1). У певних втіленнях вказаний індивід є позитивним відносно експресії SPARC (наприклад, на основі стандарту IHC). У певних втіленнях вказаний індивід є негативним відносно експресії SPARC.

Пропоновані тут способи можуть бути здійснені шляхом ад'ювантної терапії. У певних втіленнях вказаний спосіб здійснюють в неоад'ювантній терапії, тобто вказаний спосіб може бути здійснений до першорядної/дефінітивної терапії.

Вказані тут способи є застосовними для різних аспектів лікування злоякісних пухлин підшлункової залози. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування проліферації клітин злоякісної пухлини підшлункової залози (такої як пухлинний ріст при раку підшлункової залози) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад, щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) клітинної проліферації. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинці в складі вказаної композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів в одному або декількох лімфатичних вузлах. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів в одному або декількох лімфатичних вузлах. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів в одному або декількох лімфатичних вузлах. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад, щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів в одному або декількох лімфатичних вузлах. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад, щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів в одному або декількох лімфатичних вузлах. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях інгібується щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад, щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб інгібування метастазів в одному або декількох лімфатичних вузлах. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (наприклад, зменшення поширення) метастазів передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (таких як метастази в

лімфатичний вузол) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад, щонайменше приблизно 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (усунення) метастазів в лімфатичному вузлі. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (наприклад, поширення) метастазів передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (таких як метастази в лімфатичний вузол) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % (включаючи, наприклад, усунення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %) метастазів. У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (усунення) метастазів в лімфатичному вузлі. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (наприклад, поширення) метастазів передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (таких як метастази в лімфатичний вузол) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % метастазів (включаючи, наприклад, усунення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (усунення) метастазів в лімфатичному вузлі. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (наприклад, поширення) метастазів передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (таких як метастази в лімфатичний вузол) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % метастазів (включаючи, наприклад, усунення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (усунення) метастазів в лімфатичному вузлі. У певних втіленнях таксаном є паклітакселом. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % метастазів (включаючи, наприклад, усунення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (усунення) метастазів в лімфатичному вузлі. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (наприклад, поширення) метастазів передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (таких як метастази в лімфатичний вузол) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % метастазів (включаючи, наприклад, усунення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення метастазів в лімфатичний вузол. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (наприклад, поширення) метастазів передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (таких як метастази в лімфатичний вузол) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10

місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях усувається щонайменше приблизно 10 % метастазів (включаючи, наприклад, усунення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення (усунення) метастазів в лімфатичному вузлі. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення у індивіда частоти випадків або обтяження метастазами передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (такими як метастази в лімфатичний вузол), який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення у індивіда частоти випадків або обтяження метастазами передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (такими як метастази в лімфатичний вузол), який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення у індивіда частоти випадків або обтяження метастазами передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (такими як метастази в лімфатичний вузол), який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення у індивіда частоти випадків або обтяження метастазами передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (такими як метастази в лімфатичний вузол), який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення у індивіда частоти випадків або обтяження метастазами передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (такими як метастази в лімфатичний вузол), який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення у індивіда частоти випадків або обтяження метастазами передіснуючої злоякісної пухлини підшлункової залози (такими як метастази в лімфатичний вузол), який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях розмір пухлини зменшується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, зменшення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі

композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях розмір пухлини зменшується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, зменшення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях розмір пухлини зменшується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, зменшення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях розмір пухлини зменшується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, зменшення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях розмір пухлини зменшується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, зменшення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб зменшення розміру злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях розмір пухлини зменшується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, зменшення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб пролонгування часу до початку прогресування захворювання злоякісної пухлини підшлункової залози (наприклад, виживаності за відсутності прогресування захворювання) у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної

кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб подовжує період до початку прогресування захворювання щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 тижнів. У певних втіленнях вказаний спосіб подовжує період до початку прогресування захворювання щонайменше на 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8, 5,0, 5,2, 5,4, 5,6, 5,8, 6,0, 6,2, 6,4, 6,6, 6,8, 7,0, 7,2, 7,4, 7,6, 7,8, 8,0, 8,2, 8,4, 8,6, 8,8, 9,0, 9,2, 9,4, 9,6, 9,8, 10,0, 10,2, 10,4, 10,6, 10,8, 11,0, 11,2, 11,4, 11,6, 11,8, 12,0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 або 72 місяці. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб пролонгування загальної виживаності індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний спосіб збільшує виживаність індивіда щонайменше на 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8, 5,0, 5,2, 5,4, 5,6, 5,8, 6,0, 6,2, 6,4, 6,6, 6,8, 7,0, 7,2, 7,4, 7,6, 7,8, 8,0, 8,2, 8,4, 8,6, 8,8, 9,0, 9,2, 9,4, 9,6, 9,8, 10,0, 10,2, 10,4, 10,6, 10,8, 11,0, 11,2, 11,4, 11,6, 11,8, 12,0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66 або 72 місяці. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях строма злоякісної пухлини підшлункової залози руйнується або знищується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, руйнування або знищення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях строма злоякісної пухлини підшлункової залози руйнується або знищується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, руйнування або знищення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях строма злоякісної пухлини підшлункової залози руйнується або знищується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, руйнування або знищення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний ступінь чутливості до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях

строма злоякісної пухлини підшлункової залози руйнується або знищується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, руйнування або знищення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях строма злоякісної пухлини підшлункової залози руйнується або знищується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, руйнування або знищення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб руйнування (наприклад, знищення) строми злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін. У певних втіленнях строма злоякісної пухлини підшлункової залози руйнується або знищується щонайменше приблизно на 10 % (включаючи, наприклад, руйнування або знищення щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 60, 70, 80, 90 або 100 %). У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб поліпшення одного або декількох клінічних виявів у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. Вияви клінічного поліпшення включають в себе, але не обмежені перерахованим, поліпшена/більш прийнятна якість життя, поліпшений/більш прийнятний контроль над злоякісною пухлиною підшлункової залози, а також збільшення ваги. У певних втіленнях у вказаного індивіда поліпшується якість життя, поліпшується контроль над симптомами і збільшується вага тіла. У певних втіленнях таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб полегшення одного або декількох симптомів у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях таксан в наночастинках в складі композиції вводять шляхом внутрішньовенної доставки.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну, і при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²). У певних втіленнях АБРАКСАН® доставляють шляхом внутрішньовенного введення. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний рівень реактивності відносно терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, що містить АБРАКСАН®. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну, і при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що варіює від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²). У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що варіює від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід

страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що варіює від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що варіює від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний рівень реактивності відносно терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що варіює від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що варіює від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну, і при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі приблизно 150 мг/м². У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі приблизно 150 мг/м², і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі приблизно 150 мг/м², і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим

раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі приблизно 150 мг/м^2 , і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний рівень реактивності відносно терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі приблизно 150 мг/м^2 , і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять щотижня або один раз на тиждень протягом трьох з чотирьох тижнів в дозі приблизно 150 мг/м^2 , і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну, і при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що приблизно становить 260 мг/м^2 . У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що приблизно становить 260 мг/м^2 , і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, при цьому АБРАКСАН® вводять один раз кожні три тижні в дозі, що приблизно становить 260 мг/м^2 , і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять один раз на три тижні в дозі приблизно 260 мг/м^2 , і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний рівень відповіді на попередню першочергову терапію на основі гемцитабіну. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®,

причому АБРАКСАН® вводять один раз на три тижні в дозі приблизно 260 мг/м², і де у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®, причому АБРАКСАН® вводять один раз на три тижні в дозі приблизно 260 мг/м², і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають введення індивіду ефективної кількості композиції, яка містить АБРАКСАН®. У певних втіленнях АБРАКСАН® вводять шляхом внутрішньовенної доставки. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

Потрібно мати на увазі, що будь-яке з описаних в даному розділі втілень застосовне до втілень, запропонованих в розділі "Способи комбінованої терапії". Наприклад, в певних втіленнях запропонований спосіб полегшення одного або декількох симптомів у індивіда зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, який передбачає введення індивіду а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і b) ефективної кількості іншого засобу, де вказаний інший засіб не є гемцитабіном, причому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну, і при цьому композицію наночастинок і іншого засобу вводять одночасно.

Способи комбінованої терапії

Способи введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, в певних втіленнях здійснюються в поєднанні з введенням іншого засобу індивіду. У певних втіленнях вказаний індивід раніше не піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози.

Способи введення композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, в певних втіленнях здійснюються в поєднанні з введенням іншого засобу; наприклад у індивіда, який раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії (наприклад, прогрес після закінчення приблизно 3, 6, 9 або 12 місяців після початку вказаної попередньої першочергової терапії). У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказані наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях композиція наночастинок і іншого засобу надає синергічний ефект при лікуванні раку підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний інший засіб сенситивілізує клітини злоякісної пухлини підшлункової залози, готуючи їх до лікування композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаною композицією є

Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях композиція наночастинок і іншого засобу надає синергічний ефект при лікуванні раку підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний інший засіб сенсibiliзує клітини злоякісної пухлини підшлункової залози, готуючи їх до лікування композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, і при цьому вказаний індивід не реагує на попередню першочергову терапію. У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказана композиція є Nab-паклітакселом (АБРАКСАН®). У певних втіленнях композиція наночастинок і іншого засобу надає синергічний ефект при лікуванні раку підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний інший засіб сенсibiliзує клітини злоякісної пухлини підшлункової залози, готуючи їх до лікування композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, і при цьому вказаний індивід виявляє менше ніж бажаний рівень відповіді на попередню першочергову терапію. У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказана композиція є Nab-паклітакселом (АБРАКСАН®). У певних втіленнях композиція наночастинок і іншого засобу надає синергічний ефект при лікуванні раку підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний інший засіб сенсibiliзує клітини злоякісної пухлини підшлункової залози, готуючи їх до лікування композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення попередньої першочергової терапії). У певних втіленнях вказаною попередньою першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях наночастинки включають в себе паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях композиція наночастинок і іншого засобу надає синергічний ефект при лікуванні раку підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний інший засіб сенсibiliзує клітини злоякісної пухлини підшлункової залози, готуючи їх для лікування композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної

кількості іншого засобу, і при цьому попередню першочергову терапію тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість вказаного іншого засобу. У певних втіленнях вказаною першочерговою терапією є терапія на основі гемцитабіну, терапія на основі ерлотинібу або терапія на основі 5-FU. У певних втіленнях вказані наночастинки містять паклітаксел, покритий альбуміном. У певних втіленнях середній розмір частинки наночастинок в композиції наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм). У певних втіленнях вказана композиція містить Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях вказаною композицією є Nab-паклітаксел (АБРАКСАН®). У певних втіленнях композиція наночастинок і вказаного іншого засобу надає синергічний ефект при лікуванні раку підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний інший засіб сенсibiliзує клітини злоякісної пухлини підшлункової залози, готуючи їх до лікування композицією наночастинок. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях рівні сироваткового СА 19-9 у індивіда, якому вводять композицію наночастинок і вказаного іншого засобу згідно з даним винаходом, суттєво знижуються. У певних втіленнях рівні сироваткового СА 19-9 зменшуються щонайменше приблизно на 20 % (включаючи, наприклад зниження щонайменше приблизно на 20, 30, 40, 50, 52, 53, 55, 57, 59, 60, 70, 80, 90 або 100 %) в порівнянні з рівнями сироваткового СА 19-9 до застосування вказаної терапії. У певних втіленнях рівні сироваткового СА 19-9 зменшуються щонайменше приблизно на 50 % в порівнянні з рівнями сироваткового СА 19-9 до застосування вказаної терапії.

У певних втіленнях вказаним іншим засобом не є гемцитабін. У певних втіленнях вказаним іншим засобом не є засіб на основі платини (такий як карбоплатин або цисплатин). У певних втіленнях вказаним способом не передбачене введення інгібітору сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog).

У певних втіленнях вказаним іншим засобом є засіб-антиметаболіт, інгібітор тирозинкінази (наприклад, інгібітор EGFR), інгібітор матричної металопротеїнази, інгібітор топоізомерази, протеасомний інгібітор, засіб на основі платини, терапевтичне антитіло, інгібітор фарнезилтрансферази, антиангіогенний засіб і макролід.

У певних втіленнях вказаним хіміотерапевтичним засобом є будь-який з (а в певних втіленнях він вибраний з групи, що складається з) засобів, вибраних з групи, що складається з вандетанібу (наприклад, Zactima™), 5-фторурацилу (наприклад, CARAC® або EFUDEX®), ерлотинібу (наприклад, TARCEVA®), гефітінібу (IRESSA®), маримастату, цисплатину, карбоплатину, сатраплатину, іринотекану (наприклад, CAMTOSAR®), типіфарнібу (наприклад, ZARNESTRA™), оксаліплатину (наприклад, ELOXATIN®), пеметрекседу (наприклад, ALIMTA®), екзатекану, капецитабіну (наприклад, XELODA®), ралтитрекседу (наприклад, TOMUDEX®), цетуксимабу (ERBITUX®), бевацизумабу (наприклад, AVASTIN®), бортезомібу (наприклад, VELCADE®), рапаміцину або гемцитабіну. У певних втіленнях вказаним хіміотерапевтичним засобом є будь-який з (а в певних втіленнях він вибраний з групи, що складається з) засобів, вибраних з групи, що складається з 5-фторурацилу (наприклад, CARAC® або EFUDEX®), ерлотинібу (наприклад, TARCEVA®), гефітінібу (IRESSA®), маримастату, іринотекану (наприклад, CAMTOSAR®), типіфарнібу (наприклад, ZARNESTRA™), пеметрекседу (наприклад, ALIMTA®), екзатекану, капецитабіну (наприклад, XELODA®), ралтитрекседу (наприклад, TOMUDEX®), цетуксимабу (ERBITUX®), бевацизумабу (наприклад, AVASTIN®), бортезомібу (наприклад, VELCADE®), рапаміцину або гемцитабіну.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є засіб-антиметаболіт. Засіб-антиметаболіт є засобом, який по структурі схожий з метаболітом, але не може бути продуктивно використовуваним організмом. Багато які засоби-антиметаболіти перешкоджають продукції нуклеїнових кислот, РНК і ДНК. Наприклад, антиметаболіт може бути нуклеозидним аналогом, який включає в себе, але не обмежений перерахованим, 5-фторурацил (наприклад, CARAC® або EFUDEX®), гемцитабін (GEMZAR®), пеметрексед (наприклад, ALIMTA®), ралтитрексед (наприклад, TOMUDEX®) і капецитабін (наприклад, XELODA®). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу-антиметаболіту, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним засобом-антиметаболітом

є 5-фторурацил, пеметрексед, ралтитрексед, гемцитабін або капецитабін. У певних втіленнях вказаним засобом-антиметаболітом не є гемцитабін.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу-антиметаболіту, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним антиметаболітом є 5-фторурацил, пеметрексед, ралтитрексед, гемцитабін або капецитабін. У певних втіленнях вказаний засіб-антиметаболіт не є гемцитабіном.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу-антиметаболіту, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним антиметаболітом є 5-фторурацил, пеметрексед, ралтитрексед, гемцитабін або капецитабін. У певних втіленнях вказаним засобом-антиметаболітом не є гемцитабін.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу-антиметаболіту, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли вказаному індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість засобу-антиметаболіту. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним засобом-антиметаболітом є 5-фторурацил, пеметрексед, ралтитрексед, гемцитабін або капецитабін. У певних втіленнях вказаним засобом-антиметаболітом не є гемцитабін.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є інгібітор тирозинкінази (наприклад, EGFR). Придатні інгібітори тирозинкінази включають в себе, але не обмежені перерахованим, вандетаніб (наприклад, ZactimaTM), ерлотиніб (наприклад, TARCEVA®) і гефітиніб (IRESSA®). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору тирозинкінази, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях тирозинкіназними інгібіторами є вандетаніб, ерлотиніб або гефітиніб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору тирозинкінази, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях тирозинкіназними інгібіторами є вандетаніб, ерлотиніб або гефітиніб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору тирозинкінази, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях

вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях тирозинкіназними інгібіторами є вандетаніб, ерлотиніб або гефітиніб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, 5
потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору тирозинкінази, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли вводять індивіду ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і 10
альбумін, і ефективну кількість інгібітору тирозинкінази. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях тирозинкіназними інгібіторами є вандетаніб, ерлотиніб або гефітиніб.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є інгібітор матриксної 15
металопротеїнази. Придатні інгібітори матриксної металопротеїнази включають в себе, але не обмежені цим, маримастат. Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору матриксної металопротеїнази, при цьому у 20
вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях інгібітором матриксної металопротеїнази є маримастат.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, 25
потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору матриксної металопротеїнази, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає 30
первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором матриксної металопротеїнази є маримастат.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної 35
кількості інгібітору матриксної металопротеїнази, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних 40
втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором матриксної металопротеїнази є маримастат.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної 45
кількості інгібітору матриксної металопротеїнази, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість інгібітору матриксної металопротеїнази. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних 50
втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором матриксної металопротеїнази є маримастат.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є інгібітор топоізомерази. Придатні інгібітори топоізомерази включають в себе, але не обмежені цим, іринотекан (наприклад, CAMTOSAR®). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування 55
раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору топоізомерази, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних

втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором топоізомерази є іринотекан.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору топоізомерази, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором топоізомерази є іринотекан.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору топоізомерази, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором топоізомерази є іринотекан.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору топоізомерази, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість інгібітору топоізомерази. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором топоізомерази є іринотекан.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є протеасомний інгібітор. Придатні протеасомні інгібітори включають в себе, але не обмежені цим, бортезоміб (наприклад, VELCADE®). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості протеасомного інгібітору, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним протеасомним інгібітором є бортезоміб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості протеасомного інгібітору, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним протеасомним інгібітором є бортезоміб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості протеасомного інгібітору, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним протеасомним інгібітором є бортезоміб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості

композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості протеасомного інгібітору, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість протеасомного інгібітору. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним протеасомним інгібітором є бортезоміб.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є засіб на основі платини. Придатні засоби на основі платини включають в себе, але не обмежені перерахованим, карбоплатин, цисплатин, оксиплатин (наприклад, ELOXATIN®) і сатраплатин. Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу на основі платини, і при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини не є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу на основі платини, і при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини не є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу на основі платини, і при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини не є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості засобу на основі платини, і при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли вводять індивіду ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість засобу на основі платини. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин. У певних втіленнях вказаним засобом на основі платини не є карбоплатин, цисплатин, оксиплатин або сатраплатин.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є терапевтичне антитіло. Придатні терапевтичні антитіла включають в себе, але не обмежені перерахованим, анти-VEGF-антитіло (таке як бевацизумаб (наприклад, AVASTIN®)) і анти-HER2-антитіло (таке як цетуксимаб (наприклад, ERBITUX®)). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають

в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості терапевтичного антитіла, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним терапевтичним антитілом є бевацизумаб або цетуксимаб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості терапевтичного антитіла, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним терапевтичним антитілом є бевацизумаб або цетуксимаб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості терапевтичного антитіла, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним терапевтичним антитілом є бевацизумаб або цетуксимаб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості терапевтичного антитіла, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість терапевтичного антитіла. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним терапевтичним антитілом є бевацизумаб або цетуксимаб.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є інгібітор фарнезилтрансферази. Придатні інгібітори фарнезилтрансферази включають в себе, але не обмежені цим, типіфарніб (наприклад, ZARNESTRATM). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору фарнезилтрансферази, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором фарнезилтрансферази є типіфарніб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору фарнезилтрансферази, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором фарнезилтрансферази є типіфарніб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору фарнезилтрансферази, де у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях

вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором фарнезилтрансферази є типіфарніб.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору фарнезилтрансферази, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість вказаного інгібітору фарнезилтрансферази. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором фарнезилтрансферази є типіфарніб.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є інгібітор сигнального шляху білка hedgehog (інгібітор hedgehog). Придатні інгібітори hedgehog включають в себе, але не обмежені перерахованим, вісмодегіб і циклопамід. Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору білка hedgehog, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору білка hedgehog, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором білка hedgehog є вісмодегіб. У певних втіленнях інгібітором білка hedgehog є циклопамід.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору білка hedgehog, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором білка hedgehog є вісмодегіб. У певних втіленнях інгібітором білка hedgehog є циклопамід.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору білка hedgehog, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором білка hedgehog є вісмодегіб. У певних втіленнях інгібітором білка hedgehog є циклопамід.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості інгібітору білка hedgehog, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість інгібітору білка hedgehog. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним інгібітором білка hedgehog є вісмодегіб. У певних втіленнях інгібітором білка hedgehog є циклопамід.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є антиангіогенний засіб. Антиангіогенний засіб може бути природним або неприродним. У певних втіленнях вказаним хіміотерапевтичним засобом є синтетичний антиангіогенний пептид. У певних втіленнях вказаний антиангіогенний засіб не є анти-VEGF-антитілом (таким як бевацизумаб (наприклад, AVASTIN®)). Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості антиангіогенного засобу, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості антиангіогенного засобу, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості антиангіогенного засобу, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості антиангіогенного засобу, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість антиангіогенного засобу. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаним іншим хіміотерапевтичним засобом є макролід, такий як рапаміцин. Таким чином, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості макроліду, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним макролідом є рапаміцин.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості макроліду, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним макролідом є рапаміцин.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості макроліду, де у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід страждає неметастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід

страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним макролідом є рапаміцин.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості макроліду, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли індивіду вводять ефективну кількість композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, і ефективну кількість макроліду. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаним макролідом є рапаміцин.

Описані тут інші засоби можуть бути засобами як такими, їх фармацевтично прийнятними солями і їх фармацевтично прийнятними складними ефірами, а також стереоізомерами, енантіомерами, рацемічними сумішами і ін. Може бути введений вказаний інший засіб або засоби, як тут описано, а також фармацевтична композиція, що містить вказаний засіб (засоби), при цьому вказана фармацевтична композиція містить фармацевтично прийнятний носій, наповнювач і т. п.

У певних втіленнях крім таксану, в композицію наночастинок додатково вводять два або декілька хіміотерапевтичних засобів. Вказані два або декілька хіміотерапевтичних засобів можуть (але необов'язково) належати до різних класів хіміотерапевтичних засобів. Приклади таких комбінацій тут наведені. Тут представлені також і інші комбінації.

Таким чином, наприклад, в певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, який передбачає введення індивіду а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, b) ефективної кількості 5-фторурацилу, і c) ефективної кількості ерлотинібу, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях вказаний індивід страждає метастазуючим раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід страждає первинним раком підшлункової залози. У певних втіленнях при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід страждає рецидивуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози (наприклад, у вказаного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення першочергової терапії). У певних втіленнях попередню першочергову терапію тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають застосовувати способи згідно з даним винаходом.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан (такий як паклітаксел) і альбумін, і (b) ефективної кількості інгібітору VEGFR/EFGR.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан (такий як паклітаксел) і альбумін, і (b) ефективної кількості вандетанібу.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан (такий як паклітаксел), покриті альбуміном, і (b) ефективної кількості інгібітору VEGFR/EFGR.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан (такий як паклітаксел), покриті альбуміном, і (b) ефективної кількості вандетанібу.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан (такий як паклітаксел), покритий альбуміном, і (b) ефективної кількості інгібітору VEGFR/EFGR; при цьому вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм).

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан (такий як паклітаксел),

покритий альбуміном, і (b) ефективної кількості вандетанібу; при цьому вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр не більше ніж приблизно 200 нм (наприклад, менше ніж приблизно 200 нм).

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, 5
потребуючого такого лікування, який передбачає введення вказаному індивіду (a) ефективної кількості АБРАКСАН®, і (b) ефективної кількості інгібітору VEGFR/EGFR. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає (a) внутрішньовенне введення вказаному індивіду ефективної кількості АБРАКСАН®, і (b) пероральне введення індивіду ефективної кількості інгібітору 10 VEGFR/EGFR.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення вказаному індивіду (a) ефективної кількості АБРАКСАН®, і (b) ефективної кількості вандетанібу. У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає (a) внутрішньовенне введення вказаному індивіду ефективної 15 кількості АБРАКСАН®, і (b) пероральне введення індивіду ефективної кількості вандетанібу.

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості АБРАКСАН®, і (b) ефективної кількості вандетанібу; при цьому АБРАКСАН® вводять 20 (наприклад, щотижня або один раз кожні три тижні) в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому вандетаніб вводять щодня в дозі, що варіює від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг (наприклад, приблизно 300 мг). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який включає в себе (a) внутрішньовенне введення вказаному індивіду ефективної кількості АБРАКСАН®, і (b) пероральне введення вказаному індивіду 25 ефективної кількості вандетанібу; при цьому АБРАКСАН® вводять (наприклад, щотижня або один раз кожні три тижні) в дозі, що варіює від приблизно 80 мг/м² до приблизно 150 мг/м² (наприклад, приблизно 100 мг/м²), і при цьому вандетаніб вводять щодня в дозі, що варіює від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг (наприклад, приблизно 300 мг).

У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає введення індивіду (a) ефективної кількості АБРАКСАН®, і (b) ефективної кількості вандетанібу; при цьому АБРАКСАН® вводять 30 (наприклад, один раз кожні три тижні) в дозі від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому вандетаніб вводять щодня в дозі, що варіює від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг (наприклад, приблизно 300 мг). У певних втіленнях запропонований спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, який передбачає (a) внутрішньовенне введення вказаному індивіду ефективної 35 кількості АБРАКСАН®, і (b) пероральне введення вказаному індивіду ефективної кількості вандетанібу; при цьому АБРАКСАН® вводять (наприклад, один раз кожні три тижні) в дозі від приблизно 200 мг/м² до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²), і при цьому вандетаніб вводять щодня в дозі, що варіює від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг (наприклад, приблизно 300 мг).

У певних втіленнях композицію наночастинок і інгібітор VEGFR/EGFR (такий як вандетаніб) вводять одночасно або послідовно. У певних втіленнях композицію наночастинок і інгібітор 45 VEGFR/EGFR (такий як вандетаніб) вводять одночасно. У певних втіленнях щонайменше один з циклів (включаючи, наприклад, 2, 3, 4, 5, 6 або більше циклів) лікування включає в себе введення обох засобів, як композиції наночастинок, так і інгібітору VEGFR/EGFR (такого як вандетаніб).

Способи комбінованої терапії композицією наночастинок і інгібітором VEGFR/EGFR 50 використовуються для лікування індивідів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, включаючи індивідів, яких раніше лікували від злоякісної пухлини підшлункової залози, а також індивідів, яким раніше не проводили лікування від злоякісної пухлини підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід раніше не піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози. У певних втіленнях вказаний індивід раніше піддавався лікуванню в зв'язку 55 з раком підшлункової залози. У певних втіленнях у вказаного індивіда спостерігався прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії (такої як терапія на основі гемцитабіну). У певних втіленнях вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях вказаний індивід є непридатним для продовження першочергової терапії (наприклад, внаслідок відсутності відповіді організму і/або внаслідок токсичності). У певних втіленнях у вказаного індивіда має місце рецидив захворювання 60

підшлункової залози після вказаної попередньої першочергової терапії. У певних втіленнях у вказаного індивіда відсутня відповідь організму на попередню першочергову терапію. У певних втіленнях у вказаного індивіда виявляється менше ніж бажаний ступінь чутливості до першочергової терапії. У певних втіленнях у вказаного індивіда виявляється підвищена чутливість до попередньої першочергової терапії.

Запропоновані також фармацевтичні композиції, які містять наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), для застосування в будь-якому з описаних вище способів лікування злоякісних пухлин підшлункової залози.

Потрібно розуміти, що будь-який з описаних вище способів лікування злоякісних пухлин підшлункової залози (такий, як описані вище в розділі "Способи лікування раку підшлункової залози") є застосовним і включає в себе опис способів комбінованої терапії. У певних втіленнях менша кількість кожної з фармацевтично активних сполук використовується як частина комбінованої терапії, якщо порівняти з кількістю, звичайно використовуваною при їх індивідуальній терапії. У певних втіленнях такий же або більший терапевтично благотворний ефект досягається при застосуванні комбінованої терапії, ніж при окремому застосуванні будь-якої з індивідуальних сполук. У певних втіленнях такий же або більший терапевтично благотворний ефект досягається при застосуванні меншої кількості (наприклад, меншої дози або схеми з меншою частотою введення) фармацевтично активної сполуки при комбінованій терапії, ніж кількість, звичайно використовувана при її індивідуальній терапії. Наприклад, застосування малої кількості фармацевтично активної сполуки може привести до зменшення числа, ступеня тяжкості, частоти або тривалості одного або декількох побічних ефектів, асоційованих з вказаною сполукою.

У певних втіленнях описаного вище способу, спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, передбачає введення вказаному індивіду ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях прогрес настає протягом менше ніж приблизно 12 місяців. У певних втіленнях вказана терапія на основі гемцитабіну додатково включає в себе ерлотиніб. У певних втіленнях вказана терапія на основі гемцитабіну є монотерапією.

У певних втіленнях описаного вище способу, спосіб лікування раку підшлункової залози у індивіда, потребуючого такого лікування, передбачає введення вказаному індивіду (а) ефективної кількості композиції, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективної кількості іншого засобу, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну. У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаного іншого засобу можна вводити одночасно або послідовно. У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаного іншого засобу вводять одночасно. У певних втіленнях вказаний інший засіб вибраний з групи, що складається з вандетанібу, 5-фторурацилу, ерлотинібу, гефітинібу, маримастату, іринотекану, типіфарнібу, пеметрекседу, екзатекану, капецитабіну, ралтитрекседу, цетуксимабу, бевацизумабу, бортезомібу, рапаміцину і гемцитабіну. У певних втіленнях вказаним іншим засобом є вандетаніб, а вказаний індивід раніше не піддавався лікуванню в зв'язку зі злоякісною пухлиною підшлункової залози.

У певних втіленнях вказаного вище способу злоякісна пухлина підшлункової залози є екзокринною злоякісною пухлиною підшлункової залози або ендокринною злоякісною пухлиною підшлункової залози. У певних втіленнях вказана злоякісна пухлина підшлункової залози являє собою карциному проток підшлункової залози. У певних втіленнях вказана злоякісна пухлина підшлункової залози є локально прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, неоперабельною злоякісною пухлиною підшлункової залози або метастазуючою карциномою проток підшлункової залози.

У певних втіленнях способу, описаного в будь-якому з представлених вище пунктів, композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, вводять парентерально. У певних втіленнях композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, вводять внутрішньовенно або внутрішньоартеріально.

У певних втіленнях способу, описаного в будь-якому з представлених вище пунктів, таксаном є паклітаксел. У певних втіленнях вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр не більше ніж приблизно 200 нм. У певних втіленнях вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр менше ніж приблизно 200 нм. У певних втіленнях таксан у вказаних наночастинках покритий альбуміном.

У певних втіленнях способу, описаного в будь-якому з представлених вище пунктів, вказаним індивідом є людина.

У певних втіленнях способу, описаного в будь-якому з представлених вище пунктів, рівні сироваткового CA19-9 (вуглеводний антиген 19-9) у вказаного індивіда зменшуються щонайменше приблизно на 50 % в порівнянні з рівнями сироваткового CA19-9 до вказаного лікування.

5 Режими дозування в описаних тут способах додатково представлені нижче.

Дозування і спосіб введення композицій наночастинок

10 Доза композицій наночастинок таксану, що вводиться індивіду (наприклад, людині), може варіювати залежно від конкретної композиції, способу введення і типу злоякісної пухлини підшлункової залози, яка піддається лікуванню. У певних втіленнях кількість композиції є ефективною для одержання об'єктивної відповіді (такої як часткова відповідь, повна відповідь або стабілізація захворювання). У певних втіленнях кількості композиції наночастинок таксану достатньо для досягнення повної відповіді у індивіда. У певних втіленнях кількості композиції наночастинок таксану достатньо для одержання часткової відповіді у індивіда. У певних втіленнях кількості композиції наночастинок таксану достатньо для досягнення стабілізації захворювання (тобто злоякісної пухлини підшлункової залози) у індивіда. У певних втіленнях кількість композиції наночастинок таксану, що вводиться (наприклад, при введенні тільки вказаної композиції), є достатньою для досягнення рівня загальної відповіді, що досягає більше ніж приблизно 25, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 50, 60, 65 або 70 % від рівня, що досягається серед популяції індивідів, які піддаються впливу композиції наночастинок таксану. Відповіді індивіда на лікування описаними тут способами можуть бути визначені, наприклад, на основі рівнів RECIST.

25 У певних втіленнях кількість вказаної композиції є достатньою для пролонгування виживаності індивіда при відсутності прогресування захворювання. У певних втіленнях кількість вказаної композиції є достатньою для пролонгування загальної виживаності індивіда. У певних втіленнях кількість композиції наночастинок таксану, що вводиться (наприклад, при введенні тільки вказаної композиції), є достатньою для досягнення клінічно сприятливого ефекту, що досягає більше ніж приблизно 25, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 50, 60, 65 або 70 % від рівня, що досягається серед популяції індивідів, які піддаються впливу композиції наночастинок таксану.

30 У певних втіленнях кількість вказаної композиції, першої терапії, другої терапії або комбінованої терапії є кількістю, достатньою для зменшення розміру пухлини, зменшення числа злоякісних клітин або зменшення швидкості росту пухлини щонайменше приблизно на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 100 % в порівнянні з відповідними розміром пухлини, числом клітин злоякісної пухлини підшлункової залози або швидкістю росту пухлини у того ж самого суб'єкта до лікування або в порівнянні з відповідними показниками активності у інших суб'єктів, що не піддаються вказаному лікуванню. Для вимірювання величини такого ефекту можуть бути використані стандартні процедури, такі як аналізи *in vitro* з використанням очищеного ферменту, аналізи на основі клітин, тваринні моделі або тестування людини.

35 У певних втіленнях кількість таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції складає менше рівня, який індукує токсикологічний ефект (тобто ефект, що перевищує клінічно дозволений рівень токсичності), або відповідає рівню, при якому потенційний побічний ефект може бути контрольованим або переносимим, коли вказану композицію вводять індивіду.

У певних втіленнях кількість вказаної композиції близька до максимально переносимої дози (MTD) композиції, спостережуваної при такому ж режимі дозування. У певних втіленнях кількість вказаної композиції складає більше ніж приблизно 80, 90, 95 або 98 % від MTD.

45 У певних втіленнях кількість таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції знаходиться в межах будь-якого з наступних інтервалів: від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг, від приблизно 0,1 мг до приблизно 2,5 мг, від приблизно 0,5 до приблизно 5 мг, від приблизно 5 до приблизно 10 мг, від приблизно 10 до приблизно 15 мг, від приблизно 15 до приблизно 20 мг, від приблизно 20 до приблизно 25 мг, від приблизно 20 до приблизно 50 мг, від приблизно 25 до приблизно 50 мг, від приблизно 50 до приблизно 75 мг, від приблизно 50 до приблизно 100 мг, від приблизно 75 до приблизно 100 мг, від приблизно 100 до приблизно 125 мг, від приблизно 125 до приблизно 150 мг, від приблизно 150 до приблизно 175 мг, від приблизно 175 до приблизно 200 мг, від приблизно 200 до приблизно 225 мг, від приблизно 225 до приблизно 250 мг, від приблизно 250 до приблизно 300 мг, від приблизно 300 до приблизно 350 мг, від приблизно 350 до приблизно 400 мг, від приблизно 400 до приблизно 450 мг або від приблизно 450 до приблизно 500 мг. У певних втіленнях кількість таксану (наприклад, паклітакселу) в ефективній кількості композиції (наприклад, в одиничній дозованій формі) знаходиться в інтервалі від приблизно 5 мг до приблизно 500 мг, наприклад від приблизно 30 мг до приблизно 300 мг або від приблизно 50 мг до приблизно 200 мг. У певних втіленнях концентрація таксану 60 (наприклад, паклітакселу) в композиції є розбавленою (приблизно 0,1 мг/мл) або

концентрованою (приблизно 100 мг/мл), включаючи, наприклад, будь-яку з концентрацій від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 2 мг/мл до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 4 до приблизно 6 мг/мл або приблизно 5 мг/мл. У певних втіленнях концентрація таксану (наприклад, паклітакселу) складає щонайменше приблизно будь-яку з таких концентрацій як 0,5, 1,3, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40 або 50 мг/мл.

Зразкові ефективні кількості таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції наночастинок включають в себе, але не обмежені перерахованим, щонайменше приблизно будь-яку з таких концентрацій як 25, 30, 50, 60, 75, 80, 90, 100, 120, 125, 150, 160, 175, 180, 200, 210, 220, 250, 260, 300, 350, 400, 500, 540, 750, 1000 або 1080 мг/м² таксану (наприклад, паклітакселу). У різних втіленнях вказана композиція включає в себе менше ніж приблизно будь-яку з таких концентрацій як 350, 300, 250, 200, 150, 120, 100, 90, 50 або 30 мг/м² таксану (наприклад, паклітакселу). У певних втіленнях кількість таксану (наприклад, паклітакселу) на введення складає менше ніж приблизно будь-яку з таких концентрацій як 25, 22, 20, 18, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 мг/м². У певних втіленнях ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції знаходиться в межах будь-якого з наступних інтервалів: від приблизно 1 до приблизно 5 мг/м², від приблизно 5 до приблизно 10 мг/м², від приблизно 10 до приблизно 25 мг/м², від приблизно 25 до приблизно 50 мг/м², від приблизно 50 до приблизно 75 мг/м², від приблизно 75 до приблизно 100 мг/м², від приблизно 100 до приблизно 125 мг/м², від приблизно 125 до приблизно 150 мг/м², від приблизно 150 до приблизно 175 мг/м², від приблизно 175 до приблизно 200 мг/м², від приблизно 200 до приблизно 225 мг/м², від приблизно 225 до приблизно 250 мг/м², від приблизно 250 до приблизно 300 мг/м², від приблизно 300 до приблизно 350 мг/м² або від приблизно 350 до приблизно 400 мг/м². У певних втіленнях ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) у вказаній композиції складає від приблизно 5 до приблизно 300 мг/м², наприклад від приблизно 100 до приблизно 150 мг/м², приблизно 120 мг/м², приблизно 130 мг/м² або приблизно 140 мг/м². У певних втіленнях ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) у вказаній композиції становить приблизно 100 мг/м².

У певних втіленнях будь-якого з описаних вище аспектів ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) у вказаній композиції включає в себе щонайменше приблизно будь-яку з таких концентрацій як 1, 2,5, 3,5, 5, 6,5, 7,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 або 60 мг/кг. У різних втіленнях ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) у вказаній композиції включає в себе менше ніж приблизно будь-яку з таких концентрацій як 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 25, 20, 10, 7,5, 6,5, 5, 3,5, 2,5 або 1 мг/кг таксану (наприклад, паклітакселу).

У певних втіленнях ефективна кількість паклітакселу у вказаній композиції складає щонайменше приблизно будь-яку з таких концентрацій як 2, 2,5, 2,7, 5, 6,5, 7,5 або 10 мг/кг, що вводяться в 1-й, 8-й і 15-й дні 28-денного циклу. У певних втіленнях ефективна кількість паклітакселу у вказаній композиції становить приблизно 2,7 мг/кг, що вводяться в 1-й, 8-й і 15-й дні 28-денного циклу. У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньовенно протягом 30 хвилин.

Зразкові частоти дозування при введенні композицій наночастинок включають в себе, але не обмежені перерахованим, щоденне введення, введення в кожні два дні один раз, в кожні три дні один раз, в кожні чотири дні один раз, в кожні п'ять днів один раз, в кожні шість днів один раз, щотижня, без перерви, в кожні три з чотирьох тижнів, один раз кожні три тижні, один раз кожні два тижні або в кожні два з трьох тижнів. У певних втіленнях вказану композицію вводять приблизно один раз кожні 2 тижні, один раз кожні 3 тижні, один раз кожні 4 тижні, один раз кожні 6 тижнів або один раз кожні 8 тижнів. У певних втіленнях вказану композицію вводять щонайменше приблизно 1×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6× або 7× на тиждень (тобто щодня). У певних втіленнях інтервали між введеннями складають менше ніж приблизно будь-який з таких інтервалів як 6 місяців, 3 місяці, 1 місяць, 28 днів, 20 днів, 15 днів, 14 днів, 13 днів, 12 днів, 11 днів, 10 днів, 9 днів, 8 днів, 7 днів, 6 днів, 5 днів, 4 дні, 3 дні, 2 дні або 1 день. У певних втіленнях інтервали між введеннями складають більше ніж приблизно будь-який з таких інтервалів як 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 8 місяців або 12 місяців. У певних втіленнях інтервалів в схемі дозування не роблять. У певних втіленнях інтервал між введеннями складає не більше ніж приблизно тиждень.

У певних втіленнях частота введення доз складає один раз кожні два дні, повторювані один раз, двічі, тричі, чотири рази по чотири, п'ять разів, шість разів, сім разів, вісім разів, дев'ять разів, десять разів і одинадцять разів. У певних втіленнях частота введення доз складає один раз кожні два дні, повторювані п'ять разів. У певних втіленнях таксан (наприклад, паклітаксел) вводять протягом періоду щонайменше в десять днів, при цьому інтервал між введеннями

складає не більше ніж приблизно два дні, і при цьому доза таксану (наприклад, паклітакселу) при кожному введенні складає від приблизно 0,25 мг/м² до приблизно 250 мг/м², від приблизно 0,25 мг/м² до приблизно 150 мг/м², від приблизно 0,25 мг/м² до приблизно 75 мг/м², наприклад від приблизно 0,25 мг/м² до приблизно 25 мг/м² або від приблизно 25 мг/м² до приблизно 50 мг/м².

У певних втіленнях таксан (наприклад, паклітаксел) вводять в 1-й, 8-й і 15-й дні 28-денного циклу, при цьому доза таксану (наприклад, паклітакселу) при кожному введенні становить приблизно 100, 125, 150, 175 або 200 мг/м². У певних втіленнях таксан (наприклад, паклітаксел) вводять внутрішньовенно протягом 30 хвилин в 1-й, 8-й і 15-й дні 28-денного циклу, при цьому доза таксану (наприклад, паклітакселу) при кожному введенні становить приблизно 100, 125, 150, 175 або 200 мг/м². У певних втіленнях таксаном є паклітаксел.

Введення вказаної композиції може бути рознесене на більш тривалий період, такий як від приблизно одного місяця приблизно аж до семи років. У певних втіленнях вказану композицію вводять протягом періоду, що складає щонайменше приблизно будь-який з періодів в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72 або 84 місяці.

У певних втіленнях вказане дозування таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції наночастинок може знаходитися в області 5-400 мг/м², якщо її водять в 3-тижневому режимі, або 5-250 мг/м² (наприклад, 80-150 мг/м², наприклад, 100-120 мг/м²), якщо її водять в щотижневому режимі. Наприклад, кількість таксану (наприклад, паклітакселу) складає від приблизно 60 до приблизно 300 мг/м² (наприклад, приблизно 260 мг/м²) в чотиритижневому режимі.

Інші зразкові схеми дозування при введенні композиції наночастинок (наприклад, композиції наночастинок паклітакселу/альбуміну) включають в себе, але не обмежені перерахунком, 100 мг/м², щотижня, без перерви; 75 мг/м², щотижня, в 3 з 4 тижнів; 100 мг/м², щотижня, в 3 з 4 тижнів; 125 мг/м², щотижня, в 3 з 4 тижнів; 125 мг/м², щотижня, в 2 з 3 тижнів; 130 мг/м², щотижня, без перерви; 175 мг/м², один раз кожні 2 тижні; 260 мг/м², один раз кожні 2 тижні; 260 мг/м², один раз кожні 3 тижні; 180-300 мг/м², один раз кожні три тижні; 60-175 мг/м², щотижня, без перерви; 20-150 мг/м², 2 рази на тиждень; і 150-250 мг/м², 2 рази на тиждень. Частота введення доз вказаної композиції може бути відкоректована відповідно до курсу лікування на основі висновку лікуючого лікаря.

У певних втіленнях індивіда піддають лікуванню в процесі щонайменше приблизно одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, семи, восьми, дев'яти або десяти циклів лікування.

Описані тут композиції дозволяють проводити інфузію композиції індивіду протягом часового періоду інфузії, який складає менше ніж приблизно 24 години. Наприклад, в певних втіленнях вказану композицію вводять протягом періоду інфузії, який складає менше ніж приблизно будь-який з періодів в 24 години, 12 годин, 8 годин, 5 годин, 3 години, 2 години, 1 годину, 30 хвилин, 20 хвилин або 10 хвилин. У певних втіленнях вказану композицію вводять протягом періоду інфузії приблизно в 30 хвилин.

Інші зразкові дози таксану (в певних втіленнях паклітакселу) в композиції наночастинок включають в себе, але не обмежені перерахунком, приблизно будь-яку з таких доз як 50, 60, 75, 80, 90, 100, 120, 160, 175, 200, 210, 220, 260 і 300 мг/м². Наприклад, доза паклітакселу в композиції наночастинок може знаходитися в області приблизно 100-400 мг/м², якщо її водять в 3-тижневому режимі, або приблизно 50-250 мг/м², якщо її водять в щотижневому режимі.

Композиції наночастинок можуть бути введені індивіду (наприклад, людині) різними шляхами, включаючи, наприклад, внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньоочеревинний, внутрішньопульмонарний, пероральний, інгаляційний, інтравезикулярний, внутрішньом'язовий, внутрішньотрахеальний, підшкірний, внутрішньоочний, черезслизовий і трансдермальний шляхи. У певних втіленнях може бути використана композиція з безперервним вивільненням. У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньовенно. У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньоартеріально. У певних втіленнях вказану композицію вводять внутрішньоочеревинно.

Способи введення комбінованих терапій

Режими дозування, описані в розділі вище, застосовні як до монотерапії, так і до лікування шляхом комбінованої терапії. Способи введення, здійснювані в методах комбінованої терапії, додатково описані нижче.

У певних втіленнях композицію наночастинок і інші засоби (включаючи описані тут специфічні хіміотерапевтичні засоби) вводять одночасно. Коли вказані засоби вводять одночасно, засіб, що міститься в наночастинках, і вказаний інший засіб можуть знаходитися в складі однієї і тієї ж композиції (наприклад, композиції, що містить як наночастинок, так і

вказаний інший засіб) або в окремих композиціях (наприклад, наночастинки містяться в складі однієї композиції, а вказаний інший засіб міститься в іншій композиції).

У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаний інший засіб вводять послідовно. Насамперед можна вводити або композицію наночастинок, або вказаний інший засіб. У певних втіленнях композиція наночастинок і вказаний інший засіб містяться в складі окремих композицій, які можуть міститися в одній і тій же або в різних упаковках.

У певних втіленнях введення композиції наночастинок і вказаний інший засіб діють спільно, тобто період введення композиції наночастинок і введення вказаного іншого засобу один з одним перекриваються. У певних втіленнях композицію наночастинок вводять щонайменше протягом одного циклу (наприклад, щонайменше протягом 2, 3 або 4 циклів) до введення вказаного іншого засобу. У певних втіленнях вказаний інший засіб вводять щонайменше протягом одного, двох, трьох або чотирьох тижнів. У певних втіленнях введення композиції наночастинок і вказаного іншого засобу починають приблизно в один і той же час (наприклад, в інтервалі 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 днів). У певних втіленнях введення композиції наночастинок і вказаного іншого засобу закінчують приблизно в один і той же час (наприклад, в інтервалі 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7 днів). У певних втіленнях введення вказаного іншого засобу продовжується (наприклад, приблизно протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців) після закінчення введення композиції наночастинок. У певних втіленнях введення вказаного іншого засобу починають після (наприклад, приблизно через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців) початку введення композиції наночастинок. У певних втіленнях введення композиції наночастинок і вказаного іншого засобу починають і закінчують приблизно в один і той же час. У певних втіленнях введення композиції наночастинок і вказаного іншого засобу починають приблизно в один і той же час, а введення вказаного іншого засобу продовжують (наприклад, приблизно протягом 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців) після закінчення введення композиції наночастинок. У певних втіленнях введення композиції наночастинок і вказаного іншого засобу закінчують приблизно в один і той же час, а введення вказаного іншого засобу починають після (наприклад, приблизно через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 місяців) початку введення композиції наночастинок.

У певних втіленнях композицію наночастинок і вказаний інший засіб вводять не одночасно. Наприклад, в певних втіленнях введення композиції наночастинок закінчується до введення вказаного іншого засобу. У певних втіленнях введення вказаного іншого засобу закінчується до того, як введуть композицію наночастинок. Часовий період між вказаними двома неодноразовими введеннями може варіювати від приблизно двох до восьми тижнів, наприклад, він може становити приблизно чотири тижні.

Частоту введення доз композиції наночастинок, що містять лікарський засіб, і вказаного іншого засобу можна уточнювати в процесі курсу лікування, на основі рішення лікуючого лікаря. При роздільному введенні, вказану композицію наночастинок, що містять лікарський засіб, і вказаний інший засіб вводять з різною частотою або інтервалами дозування. Наприклад, вказану композицію наночастинок, що містять лікарський засіб, можна вводити щотижня, тоді як хіміотерапевтичний засіб можна вводити більш або менш часто. У певних втіленнях може бути використана композиція наночастинок з безперервним тривалим вивільненням, що містять лікарський засіб, з безперервним тривалим вивільненням, і/або хіміотерапевтичний засіб. Різні композиції і пристрої для досягнення безперервного вивільнення відомі в даній галузі. Може бути використана також комбінація описаних тут конфігурацій введення.

Композиція наночастинок і вказаний інший засіб можуть бути введені одним і тим же шляхом або різними шляхами введення. У певних втіленнях (як для одночасного, так і для послідовного введення), таксан в композиції наночастинок і вказаний інший засіб вводять у попередньо визначуваному відношенні. Наприклад, в певних втіленнях вагове відношення таксану в композиції наночастинок і вказаного іншого засобу складає від приблизно 1 до 1. В певних втіленнях вказане вагове відношення може складати від приблизно 0,001 до приблизно 1 і від приблизно 1000 до приблизно 1 або від приблизно 0,01 до приблизно 1 і від 100 до приблизно 1. В певних втіленнях вказане вагове відношення таксану в композиції наночастинок і вказаного іншого засобу складає менше ніж приблизно 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 і 1:1. У певних втіленнях вказане вагове відношення таксану в композиції наночастинок і вказаного іншого засобу складає більше ніж приблизно 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1. Інші співвідношення також передбачені.

Необхідні дози таксану і/або вказаного іншого засобу можуть (але необов'язково) бути нижче, ніж ті дози, які звичайно потрібні тоді, коли кожний з засобів вводять окремо. Таким чином, в певних втіленнях вводять субтерапевтичну кількість лікарського засобу в композиції наночастинок і/або вказаного іншого засобу. "Субтерапевтична кількість" або "субтерапевтичний

рівень" стосується кількості, яка менше терапевтичної кількості, тобто менше, ніж кількість, звичайно використовувана; вказаний лікарський засіб в композиції наночастинок і/або вказаний інший засіб вводять окремо. Вказане зменшення може бути відображене в термінах кількості, що вводиться при даному введенні, і/або кількості, що вводиться протягом даного часового періоду (зменшена частота).

У певних втіленнях вводять достатню кількість хіміотерапевтичного засобу, з тим, щоб можна було знизити звичайну нормальну дозу лікарського засобу в композиції наночастинок, необхідну для того, щоб викликати такий же ступінь вираженості лікувального ефекту, щонайменше приблизно на 5, 10, 20, 30, 50, 60, 70, 80, 90 % або більше. У певних втіленнях вводять достатню кількість лікарського засобу в композиції наночастинок, з тим, щоб можна було знизити звичайну нормальну дозу вказаного іншого засобу, необхідну для того, щоб викликати такий же ступінь вираженості лікувального ефекту, щонайменше приблизно на 5, 10, 20, 30, 50, 60, 70, 80, 90 % або більше.

У певних втіленнях дозу обох засобів, таксану в композиції наночастинок і вказаного іншого засобу, зменшують в порівнянні з відповідною нормальною дозою кожного з них, коли їх вводять окремо. У певних втіленнях обидва засоби, таксан в композиції наночастинок і вказаний інший засіб, вводять в субтерапевтичній, тобто в зменшеній, кількості. У певних втіленнях доза композиції наночастинок і/або вказаного іншого засобу є суттєво меншою, ніж встановлена максимальна токсична доза (MTD). Наприклад, доза композиції наночастинок і/або вказаного іншого засобу складає менше ніж приблизно 50, 40, 30, 20 або 10 % від MTD.

Може бути використана також комбінація описаних тут конфігурацій введення. Описані тут способи комбінованої терапії можуть бути здійснені окремо або в поєднанні з іншою терапією, такою як хіміотерапія, рентгенотерапія, хірургічне втручання, гормональна терапія, генна терапія, імунотерапія, хіміоімунотерапія, терапія на основі печінкової артерії, кріотерапія, ультразвукова терапія, трансплантація печінки, місцева абляційна терапія, радіочастотна абляційна терапія, фотодинамічна терапія і т. п. Крім того, суб'єкт з підвищеним ризиком розвитку злоякісної пухлини підшлункової залози може одержати лікування, направлене на інгібування і/або відстрочення розвитку вказаного захворювання.

Описаний тут інший засіб може бути введений індивіду (такому як людина) різними шляхами, такими як парентеральний, включаючи внутрішньовенний, внутрішньоартеріальний, внутрішньоочеревинний, внутрішньопульмонарний, оральний, інгаляційний, внутрішньовезикулярний, внутрішньом'язовий, внутрішньотрахеальний, підшкірний, внутрішньоочний, внутрішньочерепний або трансдермальний. У певних втіленнях вказаний інший засіб вводять внутрішньовенно. У певних втіленнях композицію наночастинок вводять орально.

Частота дозування вказаного іншого засобу може бути такою ж або може відрізнятися від такої композиції наночастинок. Зразкові частоти наведені вище. Як подальший приклад, вказаний інший засіб можна вводити три рази на день, два рази на день, щодня, 6 разів на тиждень, 5 разів на тиждень, 4 рази на тиждень, 3 рази на тиждень, два рази на тиждень, щотижня. У певних втіленнях вказаний інший засіб вводять два рази на день або три рази на день. Зразкові кількості вказаного іншого засобу включають в себе, але не обмежені перерахованим, будь-який з наступних інтервалів значень: від приблизно 0,5 до приблизно 5 мг, від приблизно 5 до приблизно 10 мг, від приблизно 10 до приблизно 15 мг, від приблизно 15 до приблизно 20 мг, від приблизно 20 до приблизно 25 мг, від приблизно 20 до приблизно 50 мг, від приблизно 25 до приблизно 50 мг, від приблизно 50 до приблизно 75 мг, від приблизно 50 до приблизно 100 мг, від приблизно 75 до приблизно 100 мг, від приблизно 100 до приблизно 125 мг, від приблизно 125 до приблизно 150 мг, від приблизно 150 до приблизно 175 мг, від приблизно 175 до приблизно 200 мг, від приблизно 200 до приблизно 225 мг, від приблизно 225 до приблизно 250 мг, від приблизно 250 до приблизно 300 мг, від приблизно 300 до приблизно 350 мг, від приблизно 350 до приблизно 400 мг, від приблизно 400 до приблизно 450 мг або від приблизно 450 до приблизно 500 мг. Наприклад, вказаний інший засіб може бути введений в дозі від приблизно 1 мг/кг до приблизно 200 мг/кг (включаючи, наприклад, від приблизно 1 мг/кг до приблизно 20 мг/кг, від приблизно 20 мг/кг до приблизно 40 мг/кг, від приблизно 40 мг/кг до приблизно 60 мг/кг, від приблизно 60 мг/кг до приблизно 80 мг/кг, від приблизно 80 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 100 мг/кг до приблизно 120 мг/кг, від приблизно 120 мг/кг до приблизно 140 мг/кг, від приблизно 140 мг/кг до приблизно 200 мг/кг).

У певних втіленнях вказаним іншим засобом є вандетаніб. У певних втіленнях ефективна кількість вандетанібу становить приблизно 100 мг, від приблизно 100 мг до приблизно 200 мг, приблизно 200 мг, від приблизно 200 мг до приблизно 300 мг, приблизно 300 мг. У певних

втіленнях вандетаніб вводять орально. У певних втіленнях вандетаніб вводять щодня. У певних втіленнях вандетаніб вводять щодня протягом трьох тижнів 28-денного циклу.

[illegible]

У певних втіленнях ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції наночастинок складає від приблизно 30 до приблизно 300 мг/м², а ефективна кількість вказаного іншого засобу складає від приблизно 100 до приблизно 5000 мг/м². У певних втіленнях ефективна кількість таксану (наприклад, паклітакселу) в композиції наночастинок

становить приблизно 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 або 300 мг/м², а ефективна кількість вказаного іншого засобу становить приблизно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750 або 5000 мг/м². У певних втіленнях композиція наночастинок складає від приблизно 30 до приблизно 300 мг/м², а ефективна кількість вказаного іншого засобу складає від приблизно 100 до приблизно 5000 мг/м², при цьому як композицію наночастинок, так і вказаний інший засіб вводять щотижня індивіду, який раніше піддавався лікуванню проти злоякісної пухлини підшлункової залози. У певних втіленнях композиція наночастинок складає від приблизно 30 до приблизно 300 мг/м², а ефективна кількість вказаного іншого засобу складає від приблизно 100 до приблизно 5000 мг/м², при цьому як композицію наночастинок, так і вказаний інший засіб вводять з частотою, меншою, ніж щотижнева частота, індивіду, який раніше піддавався лікуванню проти злоякісної пухлини підшлункової залози. У певних втіленнях композиція наночастинок складає від приблизно 30 до приблизно 300 мг/м², а ефективна кількість вказаного іншого засобу складає від приблизно 100 до приблизно 5000 мг/м², при цьому як композицію наночастинок, так і вказаний інший засіб вводять внутрішньовенно протягом 30 хвилин в дні 1-й, 8-й і 15-й 28-денного циклу індивіду, який раніше піддавався лікуванню проти злоякісної пухлини підшлункової залози (наприклад, індивіду, у якого спостерігався прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну).

У певних втіленнях придатними дозами вказаного іншого засобу приблизно є такі дози, які вже використовуються в практиці клінічної терапії, при цьому вказаний інший засіб вводять окремо або в поєднанні з іншими засобами.

Композиції наночастинок

Описані тут композиції наночастинок містять наночастинок, що включають в себе (в різних втіленнях, які по суті складаються з) таксан (такий як паклітаксел) і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). Наночастинок погано розчинних у воді лікарських засобів (таких як таксан) описані, наприклад, в патентах США №№ 5916596, 6506405, 6749868 і 6537579, 7820788, а також в патентних публікаціях №№ 2006/0263434 і 2007/0082838; в патентних заявках РСТ WO 08/137148, які всі повністю включені в даний опис у вигляді посилання.

У певних втіленнях вказана композиція містить наночастинок з середньою величиною або середнім діаметром, що складає не більше ніж приблизно 1000 нанометрів (нм), наприклад не більше ніж приблизно 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 і 100 нм. У певних втіленнях вказана середня величина або середній діаметр наночастинок складає не більше ніж приблизно 200 нм. У певних втіленнях вказана середня величина або середній діаметр наночастинок складає не більше ніж приблизно 150 нм. У певних втіленнях вказана середня величина або середній діаметр наночастинок складає не більше ніж приблизно 100 нм. У певних втіленнях вказана середня величина або середній діаметр наночастинок складає не більше ніж від приблизно 20 до приблизно 400 нм. У певних втіленнях вказана середня величина або середній діаметр наночастинок складає не більше ніж від приблизно 40 до приблизно 200 нм. У певних втіленнях вказані наночастинок є стерильно відфільтрованими.

У певних втіленнях наночастинок в описаних тут композиціях мають середній діаметр не більше ніж приблизно 200 нм, включаючи, наприклад, значення не більше ніж приблизно 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 або 60 нм. У певних втіленнях щонайменше приблизно 50 % (наприклад, щонайменше приблизно 60, 70, 80, 90, 95 або 99 %) наночастинок в композиції мають діаметр не більше ніж приблизно 200 нм, включаючи, наприклад, значення не більше ніж приблизно 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 або 60 нм. У певних втіленнях щонайменше приблизно 50 % (наприклад, щонайменше 60, 70, 80, 90, 95 або 99 %) наночастинок в композиції знаходиться в інтервал значень від приблизно 20 до приблизно 400 нм, включаючи, наприклад, значення від приблизно 20 до приблизно 200 нм, від приблизно 40 до приблизно 200 нм, від приблизно 30 до приблизно 180 нм, а також будь-яке значення від приблизно 40 до приблизно 150, від приблизно 50 до приблизно 120 і від приблизно 60 до приблизно 100 нм.

У певних втіленнях альбумін має сульфгідрильні групи, які можуть утворювати дисульфідні зв'язки. У певних втіленнях щонайменше приблизно 5 % (включаючи, наприклад, щонайменше приблизно 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 %) альбуміну в наночастинковій частині композиції є поперечно зв'язаними (наприклад, поперечно зв'язаними за допомогою одного або декількох дисульфідних зв'язків).

У певних втіленнях вказані наночастинок містять таксан (такий як паклітаксел), покритий альбуміном (наприклад, людським сироватковим альбуміном). У певних втіленнях вказана композиція містить таксан як в наночастинковій, так і в ненаночастинковій формах, при цьому щонайменше приблизно 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99 % таксану у вказаній композиції

представлено в наночастинковій формі. У певних втіленнях таксан в наночастинках складає більше ніж приблизно 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99 % від ваги наночастинок. У певних втіленнях вказані наночастинки мають неполімерний матрикс. У певних втіленнях вказані наночастинки містять ядро з таксану, який по суті вільний від полімерних матеріалів (таких як полімерний матрикс).

У певних втіленнях вказана композиція містить альбумін як в наночастинковій, так і в ненаночастинковій частинах композиції, при цьому щонайменше приблизно 50, 60, 70, 80, 90, 95 або 99 % альбуміну у вказаній композиції представлено в ненаночастинковій частині композиції.

У певних втіленнях вагове відношення альбуміну (такого як людський сироватковий альбумін) і таксану в композиції наночастинок приблизно становить 18:1 або менше, наприклад приблизно 15:1 або менше, наприклад приблизно 10:1 або менше. У певних втіленнях вагове відношення альбуміну (такого як людський сироватковий альбумін) і таксану у вказаній композиції знаходиться в інтервалі від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 13:1, від приблизно 4:1 до приблизно 12:1, від приблизно 5:1 до приблизно 10:1. У певних втіленнях вагове відношення альбуміну і таксану в наночастинковій частині композиції приблизно становить 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 або менше. У певних втіленнях вагове відношення альбуміну (такого як людський сироватковий альбумін) і таксану у вказаній композиції складає одне з наступних відношень: від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 1:1 до приблизно 15:1, від приблизно 1:1 до приблизно 12:1, від приблизно 1:1 до приблизно 10:1, від приблизно 1:1 до приблизно 9:1, від приблизно 1:1 до приблизно 8:1, від приблизно 1:1 до приблизно 7:1, від приблизно 1:1 до приблизно 6:1, від приблизно 1:1 до приблизно 5:1, від приблизно 1:1 до приблизно 4:1, від приблизно 1:1 до приблизно 3:1, від приблизно 1:1 до приблизно 2:1, від приблизно 1:1 до приблизно 1:1.

У певних втіленнях композиція наночастинок має одну або декілька з вказаних вище характеристик.

Описані тут наночастинки можуть бути представлені у вигляді сухої композиції (такої як ліофілізована композиція) або можуть бути суспендовані в біосумісному середовищі. Придатні біосумісні середовища включають в себе, але не обмежені перерахунком, воду, забуферені водні середовища, фізіологічний розчин, забуферений фізіологічний розчин, необов'язково забуферені розчини амінокислот, необов'язково забуферені розчини білків, необов'язково забуферені розчини цукрів, необов'язково забуферені розчини вітамінів, необов'язково забуферені розчини штучних полімерів, ліпидовмісні емульсії і т. п.

У певних втіленнях фармацевтично прийнятний носій включає в себе людський сироватковий альбумін. Людський сироватковий альбумін (HSA) є високорозчинним глобулярним білком з M_r 65K і складається з 585 амінокислот. HSA є найбільш поширеним в плазмі білком, і на його рахунок відносять 70-80 % колоїдного осмотичного тиску плазми крові людини. Амінокислотна послідовність HSA включає в себе всього 17 дисульфідних містків, одну вільну тіолову групу (Cys 34) і єдиний триптофан (Trp 214). Внутрішнє застосування розчину HSA показане для запобігання і лікування гіповолемічного шоку (див., наприклад, Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977); і Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)), а також в поєднанні з обмінним переливанням крові при лікуванні неонатальної гіпербілірубінемії (див., наприклад, Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)). Розглядаються також і інші альбуміни, такі як бичачий сироватковий альбумін. Застосування таких альбумінів нелюдської природи може бути прийнятне, наприклад, в контексті застосування вказаних композицій відносно ссавців, що не є людиною, наприклад у ветеринарії (включаючи домашніх улюбленців і сільськогосподарських тварин).

Людський сироватковий альбумін (HSA) має множину гідрофобних зв'язуючих ділянок (в загальній складності вісім ділянок для жирних кислот, ендogenous ліганду HSA) і зв'язується з іншим набором таксанів, зокрема з нейтральними і негативно зарядженими гідрофобними сполуками (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). Передбачалася наявність двох високоафінних зв'язуючих ділянок в субдоменах IIA і IIIA білка HSA, які являють собою дуже подовжені гідрофобні кармани із зарядженими залишками лізину і аргініну поблизу поверхні, які функціонують як точки прикріплення для полярних лігандних поверхонь (див., наприклад, Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (1980), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He et al., Nature, 358, 209-15 (199b), а також Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)). Було показано, що паклітаксел і пропופол зв'язуються з HSA (див., наприклад, 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), а також Garrido et al., Rev. Esp.

Anestestiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)). Крім того, було показано, що доцетаксел зв'язується з білками людської плазми (див., наприклад, Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)).

Альбумін (такий як людський сироватковий альбумін) в композиції звичайно служить як носій для таксану, тобто альбумін в композиції сприяє більшій суспендованості таксану у водному середовищі або сприяє підтриманню суспензії, в порівнянні з композиціями, що не містять альбумін. Це дозволяє уникнути застосування токсичних розчинників (або поверхнево-активних речовин) для розчинення таксану, і, таким чином, може ослабити один або декілька побічних ефектів введення таксану індивіду (такому як людина). Таким чином, в певних втіленнях описана тут композиція по суті вільна (наприклад, вільна) від поверхнево-активних речовин, таких як Кремофор (включаючи Хемофор EL® (BASF)). У певних втіленнях композиція наночастинок є по суті вільною (наприклад, вільною) від поверхнево-активних речовин. Композиція є "по суті вільною від хемофору" або "по суті вільною від поверхнево-активної речовини", якщо кількості хемофору або поверхнево-активної речовини у вказаній композиції недостатньо для викликання одного або декількох побічних ефектів у індивіда, коли вказаному індивіду вводять композицію наночастинок. У певних втіленнях композиція наночастинок містить менше ніж приблизно 20, 15, 10, 7,5, 5, 2,5 або 1 % органічного розчинника або поверхнево-активної речовини.

Кількість альбуміну в описаній тут композиції буде варіювати залежно від інших компонентів в композиції. У певних втіленнях вказана композиція містить альбумін в кількості, якої достатньо для стабілізації таксану у водній суспензії, наприклад у формі стабільної колоїдної суспензії (такої як стабільна суспензія наночастинок). У певних втіленнях альбумін присутній в кількості, яка зменшує швидкість седиментації таксану у водному середовищі. Для композицій. Що містять частинки, кількість альбуміну залежить також від розміру і густини наночастинок таксану.

Таксан є "стабілізованим" у водній суспензії, якщо він залишається суспендованим у водному середовищі (наприклад, без помітної преципітації або седиментації) протягом тривалого періоду, що складає, наприклад, щонайменше приблизно 0,1, 0,2, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60 або 72 години. Звичайно, але необов'язково, така суспензія є придатною для введення індивіду (наприклад, людині). Стабільність суспензії звичайно (але необов'язково) оцінюють при температурі зберігання (наприклад, при кімнатній температурі (наприклад, 20-25 °C) або в умовах охолодження (наприклад, 4 °C)). Наприклад, суспензія є стабільною при зберіганні, якщо в ній не відбувається утворення пластівцеподібного осаду або агрегації частинок, які видимі неозброєним оком або спостерігаються під оптичним мікроскопом з 1000-кратним збільшенням, приблизно через п'ятнадцять хвилин після приготування суспензії. Стабільність може бути оцінена також в прискорених умовах тестування, наприклад, при температурі, яка вище ніж приблизно 40 °C.

У певних втіленнях альбумін присутній в кількості, якої достатньо для стабілізації таксану у водній суспензії при певній концентрації. Наприклад, концентрація таксану в композиції складає від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/мл, включаючи, наприклад, будь-який інтервал від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/мл, від приблизно 0,1 до приблизно 20 мг/мл, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/мл, від приблизно 2 мг/мл до приблизно 8 мг/мл, від приблизно 4 до приблизно 6 мг/мл, приблизно 5 мг/мл. У певних втіленнях концентрація таксану складає щонайменше приблизно будь-яку з концентрацій в 1,3, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40 і 50 мг/мл. У певних втіленнях альбумін присутній в кількості, яка дозволяє уникнути застосування поверхнево-активних речовин (таких як кремофор), з тим, щоб композиція була вільна або по суті вільна від поверхнево-активної речовини (такого як кремофор).

У певних втіленнях вказана композиція в рідкій формі містить від приблизно 0,1 % до приблизно 50 % (вага/об'єм) (наприклад, приблизно 0,5 % (вага/об'єм), приблизно 5 % (вага/об'єм), приблизно 10 % (вага/об'єм), приблизно 15 % (вага/об'єм), приблизно 20 % (вага/об'єм), приблизно 30 % (вага/об'єм), приблизно 40 % (вага/об'єм) або приблизно 50 % (вага/об'єм)) альбуміну. У певних втіленнях вказана композиція в рідкій формі містить від приблизно 0,5 % до приблизно 5 % (вага/об'єм) альбуміну.

У певних втіленнях вагове відношення альбуміну, наприклад альбуміну до таксану, в композиції наночастинок є таким, щоб достатня кількість таксану зв'язувалася з клітиною або транспортувалася клітиною. Хоч вагове відношення альбуміну до таксану і буде вимагати оптимізації для різних комбінацій альбуміну і таксану, звичайне вагове відношення альбуміну, наприклад альбуміну до таксану (ваг./ваг.), складає від приблизно 0,01:1 до приблизно 100:1, від приблизно 0,02:1 до приблизно 50:1, від приблизно 0,05:1 до приблизно 20:1, від приблизно 0,1:1 до приблизно 20:1, від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 2:1 до приблизно 15:1, від приблизно 3:1 до приблизно 12:1, від приблизно 4:1 до приблизно 10:1, від приблизно 5:1 до приблизно 9:1 або приблизно 9:1. У певних втіленнях вагове відношення альбуміну до

таксану складає приблизно будь-яке з наступних співвідношень: 18:1 або менше, 15:1 або менше, 14:1 або менше, 13:1 або менше, 12:1 або менше, 11:1 або менше, 10:1 або менше, 9:1 або менше, 8:1 або менше, 7:1 або менше, 6:1 або менше, 5:1 або менше, 4:1 або менше і 3:1 або менше. У певних втіленнях вагове відношення альбуміну (такого як людський сироватковий альбумін) і таксану в композиції складає будь-яке з наступних співвідношень: від приблизно 1:1 до приблизно 18:1, від приблизно 1:1 до приблизно 15:1, від приблизно 1:1 до приблизно 12:1, від приблизно 1:1 до приблизно 10:1, від приблизно 1:1 до приблизно 9:1, від приблизно 1:1 до приблизно 8:1, від приблизно 1:1 до приблизно 7:1, від приблизно 1:1 до приблизно 6:1, від приблизно 1:1 до приблизно 5:1, від приблизно 1:1 до приблизно 4:1, від приблизно 1:1 до приблизно 3:1, від приблизно 1:1 до приблизно 2:1, від приблизно 1:1 до приблизно 1:1.

У певних втіленнях вагове відношення дозволяє вводити композицію індивіду (такому як людина) без суттєвих побічних ефектів. У певних втіленнях альбумін (такий як людський сироватковий альбумін) присутній в кількості, яка ефективна для ослаблення одного або декількох побічних ефектів введення таксану людині. Термін "ослаблення одного або декількох побічних ефектів введення таксану" стосується зменшення, полегшення, усунення або можливості уникнення одного або декількох побічних ефектів, що викликаються таксаном, а також побічних ефектів, що викликаються доставкою носіїв (таких як розчинники, які додають до таксанів, при використанні для ін'єкцій), використовуваних для доставки таксану. Такі побічні ефекти включають в себе, наприклад, мієлосупресію, нейротоксичність, гіперчутливість, запалення, подразнення вен, флебіти, біль, подразнення шкіри, периферичну нейропатію, нейтропенічну пропасницю, анафілактичну реакцію, венозний тромбоз, екстравазацію і поєднання вказаних ефектів. Такі побічні ефекти є, однак, лише прикладами, тому можуть бути ослаблені також і інші асоційовані з таксанами побічні ефекти або їх поєднання.

У певних втіленнях композиція наночастинок містить АБРАКСАН® (Nab-паклітаксел). У певних втіленнях композиція наночастинок є АБРАКСАН® (Nab-паклітакселом). АБРАКСАН® є композицією паклітакселу, стабілізованого людським альбуміном USP, який може бути диспергований безпосередньо в ін'єктованому фізіологічному розчині. При диспергуванні у відповідному водному середовищі, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій або 5 % розчин декстрази для ін'єкцій, АБРАКСАН® утворює стабільну колоїдну суспензію паклітакселу. Середній розмір частинок, що складають наночастинки, в колоїдній суспензії приблизно становить 130 нанометрів. Оскільки HSA вільно розчиняється у воді, АБРАКСАН® можна одержати в широких межах концентрацій, починаючи від розбавлених розчинів (0,1 мг/мл паклітакселу) до концентрованих (20 мг/мл паклітакселу), включаючи, наприклад, від приблизно 2 мг/мл до приблизно 8 мг/мл, приблизно 5 мг/мл.

Способи одержання композицій наночастинок добре відомі в даній галузі. Наприклад, наночастинки, що містять таксани (такі як паклітаксел) і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), можуть бути одержані в умовах великих зусиль зсуву "сил тертя" (наприклад, при обробці ультразвуком, при гомогенізації під високим тиском або т. п.). Вказані способи описані, наприклад, в патентах США №№ 5916596, 6506405, 6749868, 6537579, 7820788, а також в патентних публікаціях США №№ 2007/0082838, 2006/0263434 і в патентній заявці PCT WO 08/137148.

Коротко, таксан (такий як паклітаксел) розчиняють в органічному розчиннику, і одержаний розчин може бути доданий до розчину альбуміну. Одержану суміш піддають гомогенізації під високим тиском. Органічний розчинник може потім бути видалений шляхом випарювання. Одержана дисперсія може бути додатково ліофілізована. Придатні для цього органічні розчинники включають в себе, наприклад, кетони, складні ефіри, прості ефіри, хлоровані розчинники і інші відомі в даній галузі розчинники. Наприклад, таким органічним розчинником може бути метиленхлорид або хлороформ/етанол (наприклад, у відношенні 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1 або 9:1).

Інші компоненти в композиціях наночастинок

Описані тут наночастинки можуть бути присутніми в композиції, яка включає в себе і інші засоби, наповнювачі або стабілізатори. Наприклад, для підвищення стабільності шляхом збільшення негативного дзета-потенціалу наночастинок можуть бути додані певні негативно заряджені компоненти. Такі негативно заряджені компоненти включають в себе, але не обмежені перерахованим, жовчні солі жовчних кислот, що складаються з глікохролевої кислоти, хролевої кислоти, хенодезоксиххролевої кислоти, таурохролевої кислоти, глікохенодезоксиххролевої кислоти, таурохенодезоксиххролевої кислоти, літохролевої кислоти, урсодезоксиххролевої кислоти, дегідроххролевої кислоти і ін.; фосфоліпіди, включаючи фосфоліпіди на основі лецитину (яєчний жовток), які включають в себе наступні фосфатидилхоліни: пальмітоїлфосфатидилхолін, пальмітоїллінолеїлфосфатидилхолін, стеароїллінолеїлфосфатидилхолін,

стеароїлолеоїлфосфатидилхолін, стеароїларахідоїлфосфатидилхолін і дипальмітоїлфосфатидилхолін, інші фосфоліпіди, включаючи L- α -диміристоїлфосфатидилхолін (DMPC), діолеїлфосфатидилхолін (DOPC), дистеароїлфосфатидилхолін (DSPC), гідрогенізований соєвий фосфатидилхолін (HSPC), а також інші споріднені сполуки. Негативно заряджені поверхнево-активні речовини або емульгатори також є придатними як добавки, наприклад холестерилсульфат натрію і т. п.

У певних втіленнях вказана композиція є придатною для введення людині. У певних втіленнях вказана композиція є придатною для введення ссавцю, такому як, у ветеринарному контексті, домашні улюбленці і сільськогосподарські тварини. Існує багато різних складів композицій наночастинок (див., наприклад, патенти США №№ 5916596, 6096331, 7820788). Наступні склади і способи є лише прикладами і ні в якому разі не призначені для обмеження даного винаходу. Склади, придатні для орального введення, можуть складатися з (а) рідких розчинів, таких як ефективна кількість сполуки, розчинена в розріджувачах, таких як вода, фізіологічний розчин або апельсиновий сік, (b) капсул, саше або таблеток, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, у вигляді твердої фази або гранул, (c) суспензій у відповідній рідині, і (d) придатних емульсій. Таблеткові форми можуть включати в себе один або декілька з таких компонентів як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, гуміарабік, желатин, колоїдний діоксид кремнію, кроскармелоза натрію, тальк, стеарат магнію, стеаринова кислота і інші наповнювачі, барвники, розріджувачі, забуферювальні засоби, зволожувальні засоби, консерванти, смакові добавки і фармацевтично прийнятні ексципієнти. Пастилки можуть містити активний інгредієнт у смаковій добавці, звичайно сахарозі і гуміарабіку або трагакантовій камеді, і крім того, пастилки містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин і гліцерин або сахароза і гуміарабік, емульсії, гелі, і ін., яка містить, крім активного інгредієнта, такі ексципієнти, які відомі в даній галузі.

Приклади придатних носіїв, ексципієнтів і розріджувачів включають в себе, але не обмежені перерахованим, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакантову камедь, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, фізіологічний розчин, сироп, метилцелюлозу, метил- і пропілгідроксibenзоати, тальк, стеарат магнію і мінеральне масло. Вказані композиції можуть додатково включати в себе ковзні засоби, зволожувальні засоби, емульгатори і суспендувальні засоби, консерванти, підсолоджувачі або смакові добавки.

Композиції, придатні для парентерального введення, включають в себе водні і неводні розчини, ізотонічні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатики і розчини, які надають композиції сумісність з кров'ю реципієнта, для якого вони призначені, а також водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати в себе суспендувальні засоби, солюбілізатори, загусники, стабілізуючі засоби і консерванти. Композиції можуть бути представлені в одиничній дозованій формі або в запечатаних контейнерах, що містять багаторазові дози, такі як ампули і пляшечки, і можуть зберігатися в заморожено-висушеному (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого ексципієнта, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Розчини і суспензії для непередбачених ін'єкцій можуть бути одержані зі стерильних порошків, гранул і таблеток, таких, які описані вище. Переважними є ін'єктовані композиції.

У певних втіленнях вказану композицію складають таким чином, щоб вона мала значення pH приблизно в області від 4,5 до приблизно 9,0, включаючи, наприклад, області pH від приблизно 5,0 до приблизно 8,0, від приблизно 6,5 до приблизно 7,5 і від приблизно 6,5 до приблизно 7,0. У певних втіленнях композицію складають таким чином, щоб вона мала значення pH не менше ніж приблизно 6, включаючи, наприклад, значення, не менше ніж приблизно будь-яке із значень 6,5, 7 або 8 (наприклад, приблизно 8). Така композиція може бути складена таким чином, щоб вона була ізотонічною з кров'ю, шляхом додавання відповідних модифікаторів тонічності, таких як гліцерин.

Набори, лікарські засоби і композиції

У даному винаході запропоновані також набори, лікарські засоби, композиції і одиничні дозовані форми для застосування в будь-якому з описаних тут способів.

Набори згідно з даним винаходом включають в себе один або більше контейнерів, що містять таксановмісні композиції наночастинок (або одиничні дозовані форми і/або готові вироби) і/або інший засіб (такий, як описаний тут засіб), а в певних втіленнях додатково включають в себе інструкції для застосування відповідно до будь-якого з описаних тут способів. Такий набір може додатково містити опис того, як вибирати індивіда, придатного для лікування. Інструкції, якими забезпечені набори згідно з винаходом, звичайно є інструкціями, написаними

на етикетці або на вкладиші (наприклад, на аркуші паперу, вкладеному в набір), однак прийнятні також і машиночитані інструкції (наприклад, інструкції, записані на магнітному або оптичному пристрої для зберігання інформації).

Наприклад, в певних втіленнях вказаний набір містить а) композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), і b) інструкції по введенню композиції наночастинок для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози (наприклад, у індивіда, у якого спостерігався прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії). У певних втіленнях вказаний набір містить а) композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), і b) інструкції по введенню композиції наночастинок для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, у якого спостерігався прогрес при здійсненні терапії на основі гемцитабіну (наприклад, монотерапії гемцитабіном або комбінованої терапії гемцитабіном і ерлотинібом, гемцитабіном і капецитабіном або гемцитабіном і 5-FU). У певних втіленнях вказаний набір містить а) композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), b) ефективну кількість іншого засобу, і c) інструкції по введенню композиції наночастинок і вказаного іншого засобу для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, який раніше піддавався лікуванню в зв'язку з раком підшлункової залози (наприклад, у індивіда, у якого спостерігався прогрес при проведенні попередньої першочергової терапії). У певних втіленнях вказаний набір містить а) композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), b) ефективну кількість іншого засобу, і c) інструкції по введенню композиції наночастинок і вказаного іншого засобу для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, у якого спостерігався прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну (наприклад, монотерапії гемцитабіном або комбінованої терапії гемцитабіном і ерлотинібом, гемцитабіном і капецитабіном або гемцитабіном і 5-FU). У певних втіленнях першочергова терапія включає в себе введення гемцитабіну ("терапія на основі гемцитабіну"). Наночастинки і вказані інші засоби можуть бути надані в окремих контейнерах або в єдиному контейнері. Наприклад, вказаний набір може містити одну окрему композицію або ж дві або більше композицій, при цьому одна композиція містить наночастинки, а інша композиція містить вказаний інший засіб.

У певних втіленнях такий набір містить а) композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), b) ефективну кількість інгібітору VEGFR/EGFR (такого як вандетаніб), і c) інструкції по введенню композиції наночастинок і інгібітору VEGFR/EGFR (такого як вандетаніб), для лікування раку підшлункової залози у індивіда. Наночастинки і інгібітор VEGFR/EGFR (такий як вандетаніб) можуть бути надані в окремих контейнерах або в єдиному контейнері. Наприклад, вказаний набір може містити одну окрему композицію або ж дві або більше композицій, при цьому одна композиція містить наночастинки і інгібітор VEGFR/EGFR (такий як вандетаніб).

Набори згідно з даним винаходом представлені у відповідних упаковках. Придатні упаковки включають в себе, але не обмежені перерахованим, флакони, бутлі, баночки, гнучку тару (наприклад, запечатані майларовою плівкою або пластиком пакети) і т. п. Набори необов'язково можуть містити додаткові компоненти, такі як буфери, і роз'яснювальну інформацію. У даній заявці, таким чином, представлені також продукти виробництва, які включають в себе флакони (такі як запечатані ампули), бутлі, баночки, гнучку тару і т. п.

Інструкції по застосуванню композиції наночастинок звичайно включають в себе інформацію відносно дозування, схеми введення доз і шляху введення для передбачуваного лікування. Контейнери можуть бути призначені для одиничних доз, для великих кількостей (наприклад, упаковки для багаторазового дозування) або поділеного дозування. Наприклад, можуть бути надані набори, які містять дозування таксану (наприклад, таксан), якого, як тут описано, достатньо для ефективного лікування індивіда протягом тривалого періоду, наприклад будь-якого з періодів, таких як період в один тиждень, в 8 днів, 9 днів, 10 днів, 11 днів, 12 днів, 13 днів, в 2 тижні, 3 тижні, 4 тижні, 6 тижнів, 8 тижнів, в 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців, 12 місяців або більше. Набори можуть також включати в себе множину одиничних доз таксану і фармацевтичні композиції, а також інструкції для застосування і упаковані в кількостях, достатніх для зберігання і застосування в фармації, наприклад в аптеках лікарень і в рецептурних аптеках.

Запропоновані також лікарські засоби, композиції і одиничні лікарські дозовані форми, застосовні в описаних тут способах. У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція) для застосування з метою лікування злоякісних пухлин підшлункової залози у

індивіда, у якого спостерігався прогрес при використанні терапії на основі гемцитабіну, який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція) для застосування при лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози у індивіда, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до попередньої першочергової терапії, який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція) для застосування при лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози у індивіда, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну), який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція) для застосування при лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози у індивіда, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають лікування лікарським засобом, який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція, або одинична дозована форма) для застосування при лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози в поєднанні з іншим засобом у індивіда, у якого спостерігався прогрес при використанні терапії на основі гемцитабіну, який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція, або одинична дозована форма) для застосування при лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози в поєднанні з іншим засобом у індивіда, при цьому вказаний індивід є резистентним або несприйнятливим до першочергової терапії, який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція, або одинична дозована форма) для застосування при лікуванні злоякісних пухлин підшлункової залози в поєднанні з іншим засобом у індивіда, при цьому у вказаного індивіда є рецидивуюча злоякісна пухлина підшлункової залози (наприклад, у даного індивіда розвивається злоякісна пухлина підшлункової залози приблизно через будь-який з проміжків приблизно в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24 або 36 місяців після припинення терапії на основі гемцитабіну), який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція, або одинична дозована форма) для застосування при лікуванні злоякісної пухлини підшлункової залози в поєднанні з іншим засобом у індивіда, при цьому терапію на основі гемцитабіну тимчасово припиняють (наприклад, щонайменше на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 місяців), коли починають лікування лікарським засобом, який містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін). У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція, або одинична дозована форма) для застосування при лікуванні злоякісної пухлини підшлункової залози, який містить наночастинки, що включає в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), і інший лікарський засіб. У певних втіленнях вказаним іншим засобом не є гемцитабін.

У певних втіленнях запропонований лікарський засіб (або композиція, або одинична дозована форма) для застосування при лікуванні злоякісної пухлини підшлункової залози, який містить наночастинки, що включає в себе таксан і альбумін (такий як людський сироватковий альбумін), і інгібітор VEGFR/EGFR (такий як вандетаніб).

У прикладах, які наведені виключно з метою демонстрації даного винаходу і, отже, ніяким чином не призначені для його обмеження, також описані і уточнені подробиці аспектів і втілень обговорюваного вище винаходу. Наведені вище приклади і докладний опис запропоновані тут лише в порядку ілюстрації, а не обмеження даного винаходу. Всі публікації, патентні заявки і патенти, що згадуються в даному описі, включені в нього шляхом цитування, так, як якби було спеціально і індивідуально вказано відносно кожної такої публікації, патентної заявки або патенту, що вони включені в даний опис за допомогою посилання. Зокрема, всі цитовані тут публікації спеціально включені сюди у вигляді посилання з метою більш докладного опису і розкриття композицій і методологій, які можуть бути використані в зв'язку з даним винаходом. Хоч наведений вище винахід описаний в деяких подробицях з метою ілюстрації, кращого з'ясування і найбільш повного розуміння даного винаходу, рядовому фахівцю в даній галузі повинно бути очевидно, в світлі опису даного винаходу, що в ньому цілком допустимі певні

зміни і модифікації, які не виходять за рамки концепції і обсягу, що визначається прикладеною формулою винаходу.

ПРИКЛАДИ

5 Приклад 1. Фаза II випробування Nab-паклітакселу у пацієнтів з прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, у яких спостерігався прогрес під дією терапії на основі гемцитабіну

У даному прикладі показано, що Nab-паклітаксел добре переноситься і забезпечує клінічно сприятливий ефект у пацієнтів, у яких спостерігався прогрес при використанні терапії на основі гемцитабіну.

10 Матеріали і методи

У фазі II відкритого випробування пацієнти з локально прогресуючою неоперабельною або метастазуючою карциномою протоку підшлункової залози (ECOG PS 0-2), у яких спостерігався прогрес протягом 6 місяців терапії на основі гемцитабіну, внутрішньовенно одержували Nab-паклітаксел в кількості 100 мг/м² протягом 30 хвилин в дні 1-й, 8-й і 15-й 28-денного циклу. 15 Пацієнтами були індивіди у віці щонайменше 18 років з хорошою органною функцією. Контрастну КТ (комп'ютерну томографію, або СТ) оцінювали на вихідному рівні і кожні 2 подальших цикли. Основним кінцевим показником була 6-місячна загальна виживаність (OS, overall survival). Вторинними кінцевими показниками були рівень відповідей, згідно з критерієм RECIST (критерій оцінки відповіді в солідних пухлинах), виживаність за відсутності прогресування захворювання (PFS, Progression-Free Survival), безпека і переносимість, а також 20 профіль токсичності. Рівні CA19-9 вимірювали на вихідному рівні і кожні 2 подальших цикли. Робили також імуногістохімічний аналіз SPARC відносно доступних зразків пухлини перед початком лікування.

Результати

25 З 20 пацієнтів в даному випробуванні, 1 пацієнт ніколи не одержував терапію, що вивчається, і був виключений зі списку випробуваних. Середній вік становив 61 рік, 9 пацієнтів (47 %) були чоловіками, 18 (95 %) мали стадію IV захворювання, і 15 (79 %) мали оцінку 0-1 по п'ятибальній шкалі оцінки загального стану онкологічного хворого 0-4 ECOG PS (Performance Status, або показник загального стану). 6-Місячна OS (загальна виживаність) становила 58 % 30 (95 % CI 33-76 %), а серединна OS становила 7,3 місяця (95 % CI 2,8-13,3). Серединна PFS (виживаність за відсутності прогресування захворювання) становила 1,6 місяця (95 % CI 1,5-3,4). У одного пацієнта була підтверджена часткова відповідь (PR, partial response), а 6 (32 %) мали стабільне захворювання (SD) при їх кращій відповіді. Інші 12 пацієнтів (63 %) мали прогресуюче захворювання (PD) під час або до встановлення першої відповіді на лікування. 35 П'ять чоловік залишалися живими, при подальшому відстеженні, з серединною виживаністю в 12,7 місяця (в інтервалі від 9,6 до 16,3), включаючи одного зі стабільним захворюванням (SD) при 15 циклі терапії. Після 2 циклів серединні рівні CA 19-9 знижувалися на 52 % у пацієнтів з SD або PR, в порівнянні зі зниженням на 18 % у пацієнтів з PD. Були здійснені також корелятивні дослідження відносно експресії SPARC (багатого цистеїном секретованого білка). 40 Негематологічну токсичність, звичайно помірну, з 1 або 2 ступенем нудоти, втрати апетиту, гіпокальціємії і блювання спостерігали, відповідно, у 63, 47, 37 і 26 % пацієнтів. 3 або 4 ступінь нейтропенії, нейтропенічної пропасниці і анемії спостерігали, відповідно, у 32, 11 % пацієнтів. Були відсутні випадки нейропатії 3 або 5 ступеня. У таблицях 1-6 представлені докладні експериментальні дані і результати.

45

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів (N=19)

	N	%
Вік (роки) Серединне значення (інтервал)		61 (24-80)
Стать Жіноча Чоловіча	10 9	52,6 47,4
Стадія III IV	1 18	5,3 94,7
Показник загального стану 0 1 2	3 12 4	15,8 63,2 21,1
Інші види терапії Первинна ад'ювантна хіміорентгенотерапія Будь-яка хіміотерапія після закінчення випробувань	5 11	26,3 57,9
Статус під час повідомлення Померлі Активні в період випробувань Живі поза періодом випробувань	15 1 3	78,9 5,3 15,8

Таблиця 2

Найкраща відповідь по шкалі критеріїв RECIST (N=19)

	N (%)	95 % CI
Часткова відповідь (PR)	1 (5,3)	0,1-26
Стабільне захворювання (SD)	6 (3,1)	12,6-56,6
Клінічний ефект (PR+SD)	7 (36,8)	16,3-61,6
Прогресуюче захворювання (PD)	12 (63,2)	38,4-83,7

Таблиця 3

Вживаність (N=19, події=17, смертельні випадки=11)

Термін (місяці)	Вживаність за відсутності прогресування (95 % CI)	Загальна вживаність (95 % CI)
3	31,6 % (12,9-52,2)	73,7 % (47,9-88,1)
6	15,8 % (3,9-34,9)	57,9 % (33,2-76,3)
9	5,3 % (0,4-21,4)	47,4 % (24,4-67,3)
12	5,3 % (0,4-21,4)	36,8 % (16,5-57,5)
Серединне значення	1,6 місяця (від 1,5 до 3,4)	7,3 місяця (від 2,8 до 15,8)

Таблиця 4

Кореляція між СА 19-9 після 2 циклів і відповідь (N=19)

	N	Кількість пацієнтів із >50 % зниженням СА 19-9*
PR+SF	7	4 (57,1 %)
PD	12	2 (16,6 %)

Таблиця 5

Кореляція між СА 19-9 після 2 циклів і виживаність (N=19)

	N	PFS (95 % CI)	OS (95 % CI)
<50 % зниження	13	1,6 місяця (9,5-1,9)	6,9 місяця (1,9-13,3)
≥50 % зниження	6	2,7 місяця (1,4-NA)	13,8 місяця (2,8-NA)
значення p			0,244

Таблиця 6

Несприятливі події (N=19, цикли=72)

	Оцінка 1-2, N (%)	Оцінка 3-4, N (%)
Гематологічні		
Нейтропенія	8 (42,1)	5 (26,3)
Анемія	11 (57,9)	2 (10,5)
Тромбоцитопенія	1 (5,2)	0
Нейтропенічна пропасниця	0	2 (10,5)
Негематологічні		
Втома	12 (63,1)	0
Нудота	12 (63,1)	0
Алопеція	12 (63,1)	0
Анорексія	9 (47,4)	0
Гіпокальціємія	7 (36,8)	1 (5,2)
Блювання	5 (26,3)	0
Нейропатія	3 (15,8)	0

5 Висновок

Nab-паклітаксел добре переносився пацієнтами з прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, у яких спостерігався прогрес при застосуванні терапії на основі гемцитабіну. У 37 % пацієнтів, яких лікували у вказаній фазі II випробування, досягався клінічно сприятливий ефект (часткова відповідь або стабілізація захворювання), і 21 % продовжували лікування щонайменше протягом 6 місяців, що вказує на те, що Nab-паклітаксел має при даному стані протипухлинну активність. Відносно СА19-9 спостерігалася така тенденція, що рівень цього білка передував клінічному поліпшенню, PFS і OS (тобто по зниженню рівня цього білка можна було передбачити настання клінічно сприятливого ефекту, PFS і OS), однак вказана тенденція не досягала статистичної значущості. Інші дослідники вважали, що експресія SPARC асоційована з більш високим рівнем відповіді на Nab-паклітаксел (Von Hoff et al., J. Clin. Oncol. 27(155):4525 (2009)). Кореляція експресії SPARC з відповіддю або виживаністю знаходиться в стадії подальшого вивчення.

Приклад 2. Фаза I випробування двох різних схем лікування Nab-паклітакселом із зростаючими дозами вандетанібу, з експансією на пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози

У даному прикладі повідомляється про фазу I випробування двох різних схем лікування Nab-паклітакселом із зростаючими дозами вандетанібу, з експансією на пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози. Першорядною задачею було визначення максимально переносимої дози (MTD) поєднання Nab-паклітакселу і вандетанібу. На другому плані було встановлення попередньої ефективності вказаного поєднання відносно пацієнтів зі злоякісною пухлиною підшлункової залози.

Матеріали і методи

Пацієнтів рандомізували на дві групи. Дози Nab-паклітакселу для групи А були фіксованими і складали щотижня по 100 мг/м² Nab-паклітакселу внутрішньовенно протягом трьох тижнів 28-денного циклу. Дози Nab-паклітакселу для групи В були фіксованими і складали щотижня по 260 мг/м² Nab-паклітакселу внутрішньовенно, з тритижневим графіком. Вандетаніб вводили щодня пацієнтам через рот в дозах 100 мг, 200 мг або 300 мг для кожної з груп. Використовували схему 3+3. Експансію при максимально переносимій дозі (MTD) до 15 пацієнтів було заплановано для обох груп. Експансія в групі А була обмежена пацієнтами зі злоякісною пухлиною підшлункової залози, які були несприйнятливі до терапії на основі гемцитабіну. У двадцяти п'яти пацієнтів методом ПЛР-ПДРФ були виявлені два однонуклеотидних поліморфізми, rs1059829 і rs3210714 SPARC.

Результати

По одній ознаці, що вказує на обмежуючу дозу токсичності (DLT), було одержано для кожного рівня доз в групі А, включаючи висип 3 ступеня у двох пацієнтів і нейтропенію 4 ступеня у одного пацієнта (таблиця 7). Ніяких ознак, що вказують на DLT, у пацієнтів в групі В виявлено не було. Доза MTD становила 100 мг/м² Nab-паклітакселу, що щотижня вводиться внутрішньовенно протягом трьох з чотирьох тижнів, в поєднанні з 300 мг вандетанібу, що вводяться щодня (група А). Доза MTD становила 260 мг/м² Nab-паклітакселу, що вводиться внутрішньовенно кожні три тижні, в поєднанні з 300 мг вандетанібу, що вводяться щодня (група В). Лікуванням були охоплені двадцять два пацієнти зі злоякісною пухлиною підшлункової залози: дев'ять з групи А (підвищення дози), п'ятнадцять з групи А (експансія дози) і п'ять з групи В. Середній вік пацієнтів складав 62 роки. Серед них було шістнадцять чоловіків і тринадцять жінок. Середнє число пацієнтів, що уперше піддалися лікуванню, в групі А становило два (в діапазоні 1-4). Двадцять два пацієнти зі злоякісною пухлиною підшлункової залози були оцінені як такі, що відповідають на лікування: шість (27,5 %) з цих пацієнтів були частково такими, що відповідають на лікування (PR), у десяти (45 %) було встановлене стабільне захворювання (SD), а у шести (27,5 %) спостерігалось прогресування захворювання. Середня виживаність за відсутності прогресування захворювання (PFS) становила 5,3 місяця (95 % CI: 3,7-7,3), а середня загальна виживаність (OS) становила 8,2 місяця (95 % CI: 6,2-11,5). Була виявлена відсутність статистично значущої асоціації між однонуклеотидними поліморфізмами (SNP) в секретованому білку SPARC і клінічним виходом. У таблиці 7 сумарно представлена кількість несприятливих подій 3 ступеня і 4 ступеня.

Таблиця 7

Несприятливі події

Токсичність 3-го або 4-го ступеня	Група А, %	Група В, %
Нейтропенія	31	48
Діарея	13	12
Лейкопенія	10	16
Вугроподібний висип	15	8
Стомлюваність	10	4
Гіпертонія	5	12
Подовжений інтервал QTC	5	8
Тромбоз	8	4
Біль в суглобах	5	4
М'язовий біль	5	4
Анорексія	5	0
Задихка	5	0
Нудота	5	0
Свербіж	5	0

Висновок

Обидві схеми лікування Nab-паклітакселом з вандетанібом є безпечними і добре переносимими. MTD для обох груп збігається з максимальною запланованою дозою.

Хоч наведений вище винахід описаний в деяких подробицях з метою ілюстрації, кращого з'ясування і найбільш повного розуміння даного винаходу, фахівцю в даній галузі повинно бути очевидно, що в ньому цілком допустимі певні другорядні зміни і модифікації. Отже, даний опис і приклади не повинні бути витлумачені як такі, що обмежують обсяг, охоплюваний даним винаходом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, що потребує такого лікування, що передбачає введення індивіду (а) ефективною кількістю композиції, що містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін; і (b) ефективною кількістю іншого терапевтичного засобу, при цьому у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну.

2. Спосіб за п. 1, згідно з яким зазначену композицію наночастинок і вказаний інший терапевтичний засіб вводять з часовим інтервалом не більше ніж приблизно 15 хвилин або з часовим інтервалом більше ніж приблизно 15 хвилин.

3. Спосіб за п. 1, згідно з яким вказану композицію наночастинок і вказаний інший терапевтичний засіб вводять одночасно.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, згідно з яким вказаний інший терапевтичний засіб вибраний з групи, яка складається з 5-фторурацилу, ерлотинібу, гефітинібу, маримастату, іринотекану, типіфарнібу, пеметрекседу, екзатекану, капецитабіну, ралтитрекседу, цетуксимабу, бевацизумабу, бортезомібу, рапаміцину, вандетанібу і гемцитабіну.

5. Спосіб за п. 4, згідно з яким прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну настає протягом менше ніж 12 місяців.

6. Спосіб за п. 4, згідно з яким, коли починають введення індивіду, то терапію на основі гемцитабіну призупиняють щонайменше на 6 місяців.

7. Спосіб за п. 4, згідно з яким терапія на основі гемцитабіну являє собою монотерапію.

8. Спосіб за п. 4, згідно з яким терапія на основі гемцитабіну додатково включає введення ерлотинібу.

9. Спосіб за п. 4, згідно з яким злоякісна пухлина підшлункової залози є екзокринною злоякісною пухлиною підшлункової залози або ендокринною злоякісною пухлиною підшлункової залози.

10. Спосіб за п. 9, згідно з яким екзокринна злоякісна пухлина підшлункової залози являє собою карциному протоку підшлункової залози.

11. Спосіб за п. 4, згідно з яким злоякісна пухлина підшлункової залози є локально прогресуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози, неоперабельною злоякісною пухлиною підшлункової залози, метастазуючою карциномою протоку підшлункової залози, резистентною злоякісною пухлиною підшлункової залози, несприйнятливою злоякісною пухлиною підшлункової залози або рецидивуючою злоякісною пухлиною підшлункової залози.

12. Спосіб за п. 4, згідно з яким вказану композицію, яка містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, вводять парентерально.

13. Спосіб за п. 4, згідно з яким вказану композицію, що містить наночастинки, що включають в себе таксан і альбумін, вводять внутрішньовенно або внутрішньоартеріально.

14. Спосіб за п. 4, згідно з яким таксаном є паклітаксел.

15. Спосіб за п. 4, згідно з яким вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр, що становить не більше ніж приблизно 200 нм.

16. Спосіб за п. 15, згідно з яким вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр, що становить менше ніж приблизно 200 нм.

17. Спосіб за п. 4, згідно з яким таксан у вказаних наночастинках покритий альбуміном.

18. Спосіб за п. 17, згідно з яким альбумін являє собою людський альбумін.

19. Спосіб за п. 17, згідно з яким альбумін являє собою людський сироватковий альбумін.

20. Спосіб за п. 17, згідно з яким вказаним індивідом є людина.

21. Спосіб за п. 4, згідно з яким сироваткові рівні СА19-9 (вуглеводний антиген 19-9) у вказаного індивіда зменшуються щонайменше приблизно на 50 % в порівнянні з рівнями сироваткового СА19-9 до вказаного лікування.

22. Набір для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози у індивіда, де у вказаного індивіда спостерігається прогрес при проведенні терапії на основі гемцитабіну, що включає (а)

композицію, що містить наночастки, що включають таксан і альбумін, (b) інший терапевтичний засіб і (c) інструкції по введенню композиції наночастинок та іншого терапевтичного засобу для лікування злоякісної пухлини підшлункової залози.

23. Набір за п. 22, згідно з яким композицію наночастинок та інший терапевтичний засіб вводять з часовим інтервалом не більше ніж приблизно 15 хвилин або з часовим інтервалом більше ніж приблизно 15 хвилин.

24. Набір за п. 22, згідно з яким композицію наночастинок та інший терапевтичний засіб вводять одночасно.

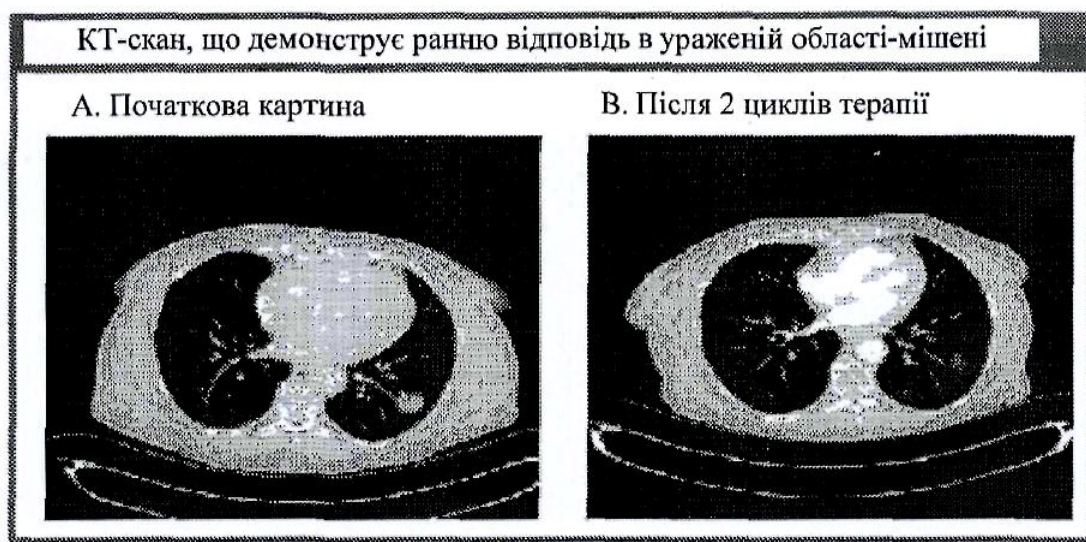
25. Набір за будь-яким з пп. 22-24, згідно з яким вказаний інший терапевтичний засіб вибраний з групи, що складається з 5-фторурацилу, ерлотинібу, гефітинібу, маримастату, іринотекану, типіфарнібу, пеметрекседу, екзатекану, капецитабіну, ралтитрекседу, цетуксимабу, бевацизумабу, бортезомібу, рапаміцину, вандетанібу і гемцитабіну.

26. Набір за п. 25, згідно з яким вказані наночастинки в композиції мають середній діаметр, що становить не більше ніж приблизно 200 нм.

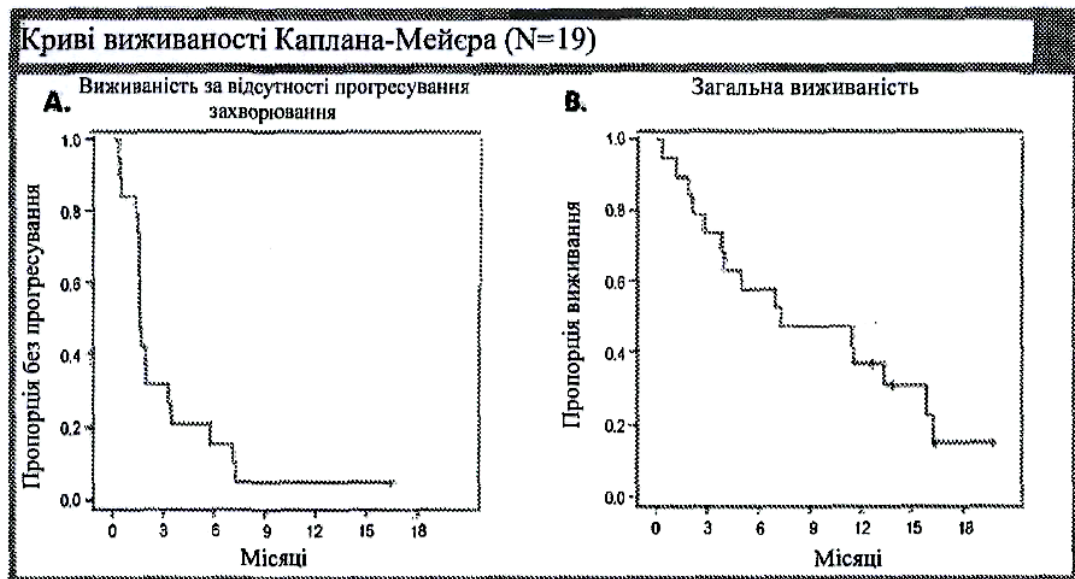
27. Набір за п. 25, згідно з яким таксан у вказаних наночастинках покритий альбуміном.

28. Набір за п. 25, де альбумін являє собою людський альбумін.

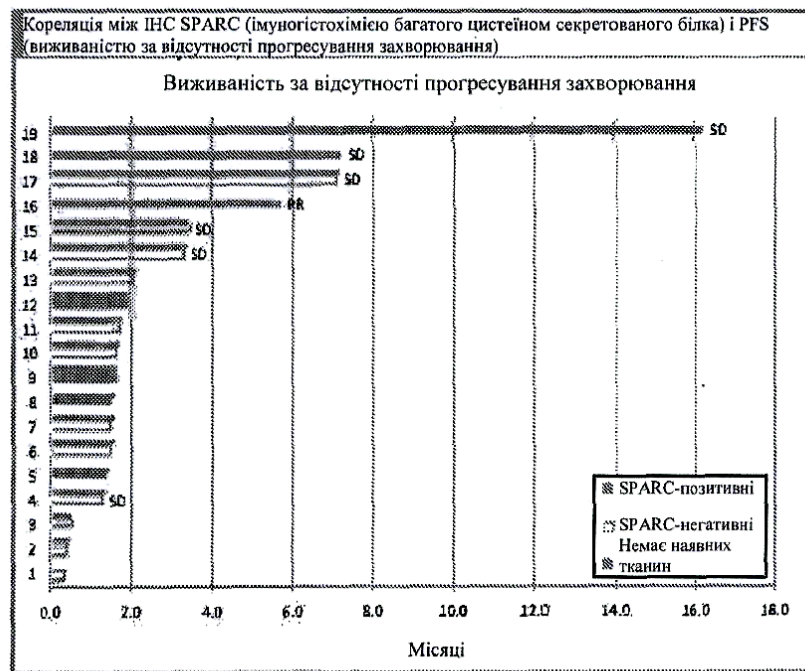
29. Набір за п. 25, де альбумін являє собою людський сироватковий альбумін.



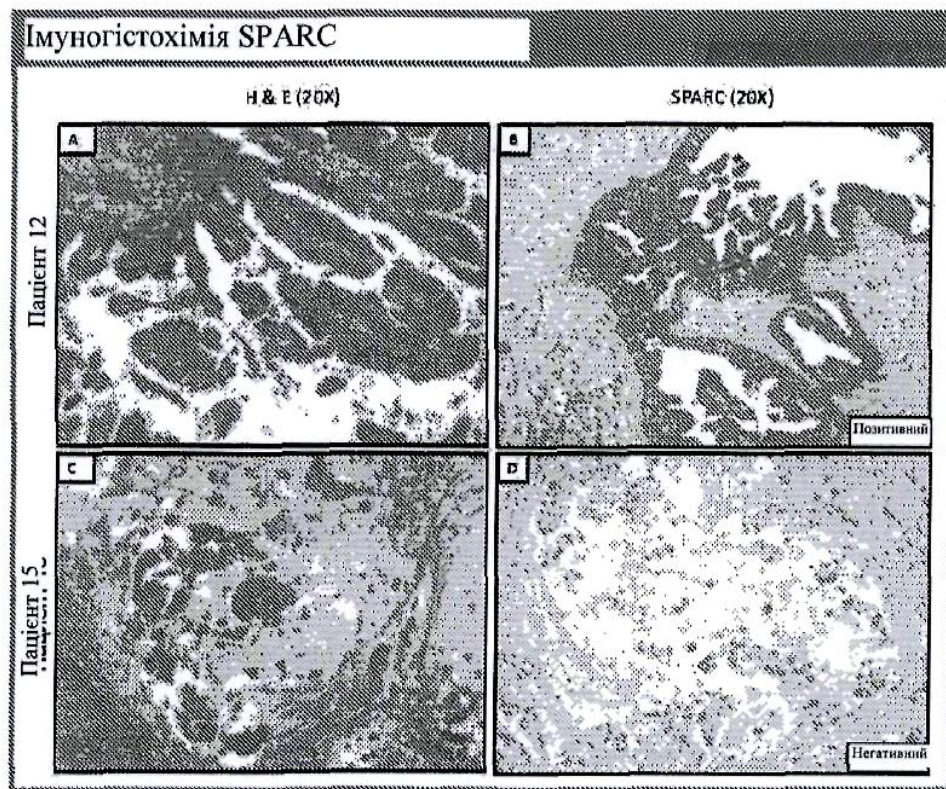
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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