

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044434**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.28

(21) Номер заявки
202090246

(22) Дата подачи заявки
2018.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

(31) **62/529,635; 62/534,639; 62/549,835; 62/565,808**

(32) **2017.07.07; 2017.07.19; 2017.08.24; 2017.09.29**

(33) **US**

(43) **2020.06.24**

(86) **PCT/US2018/041138**

(87) **WO 2019/010447 2019.01.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭПИСЕНТАРИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Оронски Брайан Т. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) Karina Drumond: "Transmissible Venereal Tumor treated with Autochemotherapy", *Acta Scientiae Veterinariae*, vol. 41, 1107, 23 January 2013 (2013-01-23), 23 January 2013 (2013-01-23), pages 1-4, XP055510134, Retrieved from the Internet: URL:<http://www.ufrgs.br/actavet/41/PUB%201107.pdf> [retrieved on 2018-09-26], the whole document

OBEROI HARDEEP S. ET AL.: "Nanocarriers for delivery of platinum anticancer drugs", *ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS*, vol. 65, no. 13, 8 October 2013 (2013-10-08), pages 1667-1685, XP028782543, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2013.09.014, page 1673, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraph 2

ZHU XIUMEI ET AL.: "Amino-functionalized nano-vesicles for enhanced anticancer efficacy and reduced myelotoxicity of carboplatin", *COLLOIDS AND SURFACES. B, BIOINTERFACES*, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 157, 15 May 2017 (2017-05-15), pages 56-64, XP085152759, ISSN: 0927-7765, DOI: 10.1016/J.COLSURFB.2017.05.041, page 63, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1

(57) В изобретении предложены композиции и способы для введения терапевтического средства пациенту, такие как фармацевтические композиции, содержащие препарат крови и терапевтическое средство, выбранное из антрациклинового противоопухолевого средства (например, доксорубина), ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства (например, паклитаксела), аналога нуклеозида, ингибитора EGFR или противомикробного средства.

044434 B1

044434 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет и преимущества заявки на патент США № 62/565,808, поданной 29 сентября 2017 г.; заявки на патент США № 62/549,835, поданной 24 августа 2017 г.; заявки на патент США № 62/534,639, поданной 19 июля 2017 г.; и заявки на патент США № 62/529,635, поданной 7 июля 2017 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В изобретении предложены композиции и способы введения пациенту терапевтического средства, такого как фармацевтические композиции, содержащие препарат крови и терапевтическое средство, такое как антрациклиновое противоопухолевое средство (например, доксорубин), ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство (например, паклитаксел), аналог нуклеозида, ингибитор EGFR или противомикробное средство.

Уровень техники

Рак является серьезной медицинской проблемой, несмотря на многочисленные успехи, достигнутые при выявлении и лечении этого заболевания. Современные стратегии лечения рака основаны на ранней диагностике и агрессивном лечении. Варианты лечения часто включают хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, гормональную терапию или их комбинацию. Хотя такие методы терапии эффективны у многих пациентов, сохраняется потребность в более эффективных терапевтических средствах для лечения различных типов рака.

Рак предстательной железы, рак молочной железы и рак легкого являются основными причинами смерти вследствие рака. Рак предстательной железы является наиболее распространенной формой рака у мужчин, при этом по некоторым оценкам процентная доля мужчин в возрасте старше 50 лет, страдающих этой формой рака, составляет 30%. Кроме того, клинические данные указывают на то, что рак предстательной железы человека имеет склонность к метастазированию в костную ткань, при этом заболевание, по-видимому, неизбежно прогрессирует из андрогензависимого до андрогенрефрактерного статуса, что приводит к увеличению смертности пациентов. Рак молочной железы остается основной причиной смерти у женщин. Его кумулятивный риск относительно высок; в некоторых сообщениях указывают, что в США примерно у каждой восьмой женщины к 85 годам развивается какой-либо тип рака молочной железы. Аналогичным образом, рак легкого является основной причиной смерти вследствие рака, причем немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет около 80% этих случаев. Попытки использовать сывороточные белковые маркеры для ранней диагностики рака легкого не дали удовлетворительных результатов для стандартного скрининга, и недавно разработанные методы ранней диагностики с использованием сывороточной ДНК в качестве диагностического маркера ожидают дальнейшей проверки.

В большинстве случаев противоопухолевые средства и методы лечения сталкиваются с проблемами побочных эффектов и ограниченных ответов. Эти ограничения, в свою очередь, связаны с недостаточно длительным периодом полувыведения из кровотока, недостаточным захватом лекарственного средства опухолью, токсичностью для нормальных тканей и взаимодействиями между лекарственными средствами, что приводит, например, к схемам применения с введением недостаточных доз или несоблюдению пациентом режима лечения.

Микроорганизмы вызывают инфекционные и неинфекционные заболевания у людей. Хотя противомикробные средства эффективны у многих пациентов, все еще существует потребность в более эффективных терапевтических средствах для лечения различных типов заболеваний и нарушений, включающих инфекцию. Ограничения существующих методов терапии включают недостаточный период полувыведения из кровотока, токсичность для нормальных тканей и взаимодействия между лекарственными средствами. Эти ограничения могут приводить, например, к схемам применения с введением недостаточных доз или несоблюдению пациентом режима лечения, что может способствовать появлению микроорганизмов, резистентных к противомикробным средствам.

В настоящем изобретении предложены новые композиции, содержащие терапевтические средства, которые могут быть введены пациенту, которые могут применяться в терапии рака, лечении заболеваний и нарушений, включающих инфекцию, и других областях применения, как описано в настоящем документе ниже.

Сущность изобретения

В изобретении предложены композиции и способы введения терапевтического средства пациенту, такого как фармацевтические композиции, содержащие препарат крови и терапевтическое средство, такое как антрациклиновое противоопухолевое средство (например, доксорубин), ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство (например, паклитаксел), аналог нуклеозида, ингибитор EGFR или

противомикробное средство. Одна из примерных композиций содержит цельную кровь и доксорубин, которые могут вводить пациенту внутривенно, например, для применения при лечении рака у пациента. Другая типичная композиция содержит цельную кровь и имипенем, которые можно вводить пациенту внутривенно, например, для применения при лечении заболевания или нарушения, включающего инфекцию у пациента (например, сепсис). Смешивание *ex vivo* терапевтического средства с препаратом крови с получением фармацевтической композиции может обеспечить преимущества для пациента, такие как, в некоторых случаях, повышение эффективности терапевтического средства и/или уменьшение нежелательных побочных эффектов. В различных вариантах осуществления препарат крови происходит или получен от пациента, который должен получать фармацевтическую композицию согласно изобретению. Изобретение, которое было описано в общем, более подробно рассмотрено в представленных ниже аспектах и вариантах осуществления и в подробном описании.

Таким образом, в одном аспекте изобретения предложен способ введения терапевтического средства пациенту. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства, аналога нуклеозида, ингибитора EGFR и противомикробного средства. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию могут вводить путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В другом аспекте изобретения предложен способ введения терапевтического средства пациенту. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства, аналога нуклеозида и противомикробного средства. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию могут вводить путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В другом аспекте изобретения предложен способ введения терапевтического средства пациенту. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)-трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства и противомикробного средства. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию могут вводить путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В другом аспекте изобретения предложен способ введения терапевтического средства пациенту. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством, противоопухолевого соединения на основе платины, антимиотического средства, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, противомаларийного средства и модулятора оксида азота, выбранного из группы, состоящей из нитрозфирного соединения, нитропруссида натрия и ингибитора фосфодиэстеразы. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию могут вводить путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В другом аспекте изобретения предложен способ введения терапевтического средства пациенту. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтически эффективное количество средства, выбранного из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения рака у пациента. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида и модулятора оксида азота, выбранного из группы, состоящей из нитроэфирного соединения, нитропруссиды натрия и ингибитора фосфодиэстеразы, чтобы таким образом лечить рак. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию могут вводить путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения рака у пациента. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, цисплатина, нитропруссиды натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида и ингибитора фосфодиэстеразы, чтобы таким образом лечить рак. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию могут вводить путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию у пациента. Способ включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, которое является противомикробным средством, чтобы таким образом лечить заболевание или нарушение, включающее инфекцию.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических веществ, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, аналог нуклеозида, ингибитор EGFR или противомикробное средство. Препарат крови может происходить или может быть получен от пациента, который должен получать фармацевтическую композицию.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, аналог нуклеозида или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, изготовленная в форме для парентерального введения, включающая (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, цисплатина, нитропруссиды натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, ингибитора фосфодиэстеразы, сердечного гликозида и противомаларийного средства. Препарат крови может быть клетками эритроцитов или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическая композиция может быть изготовлена в форме для внутривенного введения.

В различных вариантах осуществления способов и фармацевтических композиций согласно изобретению препарат крови или компоненты препарата крови (например, эритроциты) не модифицированы или не подвергнуты манипуляции с целью нагрузки на них и/или в них терапевтического средства, а скорее препарат крови и терапевтическое средство смешивают, необязательно инкубируют в течение неко-

того времени и в подходящих условиях, как описано в настоящем документе, а затем вводят пациенту. Такие модификации препарата крови включают, без ограничения, генно-инженерно модифицированную экспрессию мишень-связывающего средства или добавление молекулярного маркера, слитой молекулы, фоточувствительного средства, положительного маркера, распознающей мишень молекулы и/или аптамера антитела; и такие манипуляции с клетками включают, без ограничения, электропорацию, конъюгирование, эндоцитоз и/или гипоосмотический диализ. В различных вариантах осуществления, где препарат крови включает клетки эритроцитов, клетки эритроцитов не подвергались модификации или манипуляции, такой как генетическая модификация, электропорация, конъюгирование через биотин, конъюгирование с проникающим в клетку пептидом, конъюгирование с гемоглобином, осмотический импульс с использованием диметилсульфоксида, эндоцитоз и гипотоническое предварительное набухание, гипотоническое разведение и/или гипоосмотический диализ.

Описание чертежей

На фиг. 1 показана активность контроля, карбоплатина (Карбо, 50 мг/кг) и цельной крови, смешанной с карбоплатином (Кровь/Карбо, 50 или 100 мг/кг), при лечении ксенотрансплантата опухоли легкого A549, измеряемая по объему опухоли после каждой обработки.

На фиг. 2А и 2В показано миелосупрессорное токсическое действие контроля, карбоплатина (Карбо, 50 мг/кг) и цельной крови, смешанной с карбоплатином (Кровь/Карбо, 50 или 100 мг/кг), при лечении ксенотрансплантата опухоли легкого A549, измеряемое по количеству лейкоцитов через 2 недели (фиг. 2А) или 3 недели (фиг. 2В) после каждого лечения.

На фиг. 3А и 3В показано миелосупрессорное токсическое действие контроля, карбоплатина (Карбо, 50 мг/кг) и цельной крови, смешанной с карбоплатином (Кровь/Карбо, 50 или 100 мг/кг), при лечении ксенотрансплантата опухоли легкого A549, измеряемое по количеству эритроцитов через 2 недели (фиг. 3А) или 3 недели (фиг. 3В) после каждого лечения.

На фиг. 4А и 4В показано миелосупрессорное токсическое действие контроля, карбоплатина (Карбо, 5 мг/кг) и цельной крови, смешанной с карбоплатином (Кровь/Карбо, 50 или 100 мг/кг), при лечении ксенотрансплантата опухоли легкого A549, измеряемое по количеству тромбоцитов через 2 недели (фиг. 4А) или 3 недели (фиг. 4В) после каждого лечения.

На фиг. 5 показана активность контроля, оксалиплатина (L-ОНР, 12 мг/кг) и цельной крови, смешанной с оксалиплатином (Кровь/L-ОНР, 12 или 24 мг/кг), при лечении ксенотрансплантата колоректальной опухоли HT-29, измеряемая по объему опухоли в динамике (0-40 дней) после каждого лечения.

На фиг. 6А и 6В показана нефротоксичность контроля, оксалиплатина (L-ОНР, 12 мг/кг) и цельной крови, смешанной с карбоплатином (Кровь/L-ОНР, 12 или 24 мг/кг), при лечении ксенотрансплантата колоректальной опухоли HT-29, измеряемая по уровню креатинина сыворотки (фиг. 6А) или уровню азота мочевины крови (АМК, фиг. 6В) после каждого лечения.

На фиг. 7 показана кривая выживаемости мышей в модели сепсиса, которые получали лечение имипенемом или смесью имипенема с кровью. Мыши, получавшие антибиотикотерапию в смеси с кровью, показали более высокую общую выживаемость ($P > 0,1$).

На фиг. 8 показана цитотоксичность контроля, паклитаксела (Таксола) и цельной крови, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол), в отношении человеческих клеток рака молочной железы MCF7, измеряемая по жизнеспособности обработанных клеток в сравнении с контрольными клетками при каждой концентрации.

На фиг. 9 показана цитотоксичность контроля, паклитаксела (Таксола) и цельной крови, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол), в отношении человеческих клеток рака молочной железы MCF7/Taxol (линии, резистентной к Таксолу), измеряемая по жизнеспособности обработанных клеток в сравнении с контрольными клетками при каждой концентрации.

На фиг. 10 показана активность контроля, паклитаксела (Таксола, 10 или 30 мг/кг) и цельной крови, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол, 10 или 30 мг/кг), при лечении имплантированной карциномы молочной железы человека MCF7, измеряемая по объему опухоли в динамике (0-30 дней).

На фиг. 11 показано токсическое действие контроля, паклитаксела (Таксол, 10 или 30 мг/кг) и цельной крови, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол, 10 или 30 мг/кг), у мышей с имплантированными клетками карциномы молочной железы человека MCF7, измеряемое по массе тела мышей в динамике (0-30 дней).

На фиг. 12 показана активность контроля, паклитаксела (Таксола, 10 или 30 мг/кг) и цельной крови, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол, 10 или 30 мг/кг), при лечении имплантированной карциномы молочной железы человека MCF7/Taxol (линии, резистентной к Таксолу), измеряемая по объему опухоли в динамике (0-30 дней).

На фиг. 13 показана токсичность контроля, паклитаксела (Таксола, 10 или 30 мг/кг) и цельной крови, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол, 10 или 30 мг/кг), у мышей с имплантированными клетками карциномы молочной железы человека MCF7/Taxol (линии, резистентной к Таксолу), измеряемая по массе тела мышей в динамике (0-30 дней).

Подробное описание

В изобретении предложены композиции и способы введения пациенту терапевтического средства, такие как фармацевтические композиции, содержащие препарат крови и терапевтическое средство, такое

как антрациклиновое противоопухолевое средство (например, доксорубин), ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимиотическое средство (например, паклитаксел), аналог нуклеозида, ингибитор EGFR или противомикробное средство. Одна из примерных композиций содержит цельную кровь и доксорубин, которые могут внутривенно вводить пациенту, например, для применения при лечении рака у пациента. Другая примерная композиция содержит цельную кровь и имипенем, которые могут внутривенно вводить пациенту, например, для применения при лечении заболевания или нарушения, включающего инфекцию, у пациента (например, сепсис). Смешивание *ex vivo* терапевтического средства и препарата крови с получением фармацевтической композиции может предоставить преимущества для пациента, такие как, в некоторых случаях, повышение эффективности терапевтического средства и/или уменьшение нежелательных побочных эффектов.

I. Терапевтические способы.

В изобретении предложены способы введения терапевтического средства пациенту и способы лечения заболевания, такого как рак. Способы обычно включают парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства (например, паклитаксела), аналога нуклеозида, ингибитора EGFR и противомикробного средства. Смешивание *ex vivo* терапевтического средства и препарата крови с получением фармацевтической композиции может предоставить преимущества для пациента, такие как, в некоторых случаях, повышение эффективности терапевтического средства и/или уменьшение нежелательных побочных эффектов. Различные отличительные признаки способов описаны в разделах настоящего документа.

Способы введения терапевтического средства.

В одном аспекте изобретения предложен способ введения терапевтического средства пациенту. Способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства, аналога нуклеозида, ингибитора EGFR и противомикробного средства.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства, аналога нуклеозида и противомикробного средства.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, включающей препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимиотическое средство, алкилирующее средство, аналог нуклеозида или противомикробное средство.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства и противомикробного средства.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, включающей препарат крови и одно или

более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимиотическое средство, алкилирующее средство или противомикробное средство.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством, противоопухолевого соединения на основе платины, антимиотического средства, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, противомаларийного средства и модулятора оксида азота, выбранного из группы, состоящей из нитроэфирного соединения, нитропруссид натрия и ингибитора фосфодиэстеразы.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтически эффективное количество средства, выбранного из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, антимиотического средства, алкилирующего средства, цисплатина, нитропруссид натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, ингибитора фосфодиэстеразы, сердечного гликозида и противомаларийного средства.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, противомаларийного средства и модулятора оксида азота, выбранного из группы, состоящей из нитроэфирного соединения, нитропруссид натрия и ингибитора фосфодиэстеразы.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, цисплатина, нитропруссид натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, ингибитора фосфодиэстеразы, сердечного гликозида и противомаларийного средства.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение пациенту фармацевтической композиции (например, фармацевтической композиции, которая изготовлена в форме для парентерального введения), которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, цисплатина, нитропруссид натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, ингибитора фосфодиэстеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства и противомаларийного средства.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть охарактеризованы на основе класса препарата крови, пути введения, характеристик пациента и других признаков. Например, в некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови является смесью эритроцитарной массы. В некоторых вариантах осуществления препарат крови является цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аутологичной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аллогенной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, внутриопухолевым или внутрибрюшинным введением. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным введением.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает один или более типов клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вари-

антах осуществления препарат крови включает тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает одно или более из нейтрофилов, базофилов, эозинофилов или дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает любую применимую комбинацию типов клеток. В качестве примера, в некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроцитарную массу, лейкоциты и тромбоциты.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает плазму. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из лейкотромбоцитарного слоя. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из обогащенной тромбоцитами плазмы.

В некоторых вариантах осуществления ни один компонент в препарате крови (например, эритроциты) не модифицирован. Модификации препарата крови включают, без ограничения перечисленными, генно-инженерно модифицированную экспрессию мишень-связывающего средства или добавление молекулярного маркера, слитой молекулы, фоточувствительного средства, положительного маркера, распознающей мишень молекулы и/или аптамера антитела; или манипуляцию с клетками путем электропорации, конъюгирования, эндоцитоза и/или гипоосмотического диализа. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов, при этом клетки эритроцитов не подвергались манипуляции, выбранной из группы, состоящей из генетической модификации, электропорации, конъюгирования через биотин, конъюгирования с проникающим в клетку пептидом, конъюгирования с гемоглобином, осмотического импульса с использованием диметилсульфоксида, эндоцитоза и гипотонического предварительного набухания, гипотонического разведения и гипоосмотического диализа.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция поглощается или фагоцитируется макрофагами после введения пациенту. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, терапевтическое средство может связываться и/или проникать в эритроциты, которые поглощены или фагоцитируются макрофагами, таким образом, терапевтическое средство проникает в макрофаг с помощью эритроцитов.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает раком. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает малярией. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает микробной инфекцией, серповидно-клеточной анемией, легочной гипертензией или ишемическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает серповидно-клеточной анемией, легочной гипертензией или ишемическим состоянием.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство является противоопухолевым средством. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство является противомаларийным средством. В некоторых вариантах осуществления противомаларийное средство является артемизинином.

Терапевтический способ может применяться для введения терапевтических средств в дополнение к средствам, указанным выше. Например, в некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство выбрано из:

- (a) фенитоина, пентобарбитала, фентиазина, ацетазоламида, хлорталидона, имипрамина, хлорпромазина, мышьяка или монооксида углерода;
- (b) терапевтического средства, обладающего противобабезиальной активностью, активностью против *Bartonella henselae* или активностью против возбудителей токсоплазмоза;
- (c) усилителя высвобождения кислорода, 2,3-дифосфоглицерата, RSR-13 или RSR-4;
- (d) топотекана;
- (e) гликозида наперстянки (т.е. сердечного гликозида), такого как дигоксин, дигитоксин или убаин;
- (f) пенициллина G, диклосациллина, тетрациклина или миноциклина;
- (g) пропранолола;
- (h) пропофола;
- (i) терапевтического средства, которое разделяется в лейкоцитах; и
- (j) ацетилсалициловой кислоты, N-ацетилцистеина, 4-аминофенола, имурана, бунолола, каптоприла, хлорпромазина, дапсона, даунорубицина, дегидроэпиандростерона, диданозина, допамина, эpineфрина, эсмолола, эстрадиола, эстрогена, этопозида, 5-фторурацила, галоперидола, героина, инсулина, изопротеренола, изосорбида динитрата, LY 217896, 6-меркаптопурина, мизонидазола, нитроглицерина, норэpineфрина, парааминобензойной кислоты, парааминосалициловой кислоты, пеницилламина, пентаэритрита тетранитрата, пентоксифиллина, прокаинамида, прокаина, прогестерона, рибавирина, сульфаниламида, тестостерона, тиогуанина или тиоспиrolактона.

Способы лечения рака.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения рака у пациента. Способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной

функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства, аналога нуклеозида и ингибитора EGFR, чтобы таким образом лечить рак. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию вводят путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, сердечного гликозида, антимиотического средства и аналога нуклеозида, чтобы таким образом лечить рак. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию вводят путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает введение пациенту фармацевтической композиции, включающей препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимиотическое средство, алкилирующее средство, аналог нуклеозида или противомикробное средство.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, модулятора оксида азота, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)-трисульфида, сердечного гликозида и антимиотического средства, чтобы таким образом лечить рак. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию вводят путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает введение пациенту фармацевтической композиции, включающей препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимиотическое средство, алкилирующее средство или противомикробное средство.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, средства с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством, противоопухолевого соединения на основе платины, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида и модулятора оксида азота, выбранного из группы, состоящей из нитроэфирного соединения, нитропруссиды натрия и ингибитора фосфодиэстеразы, чтобы таким образом лечить рак. Препарат крови может быть клеткой эритроцита или может быть цельной кровью. Предпочтительно фармацевтическую композицию вводят путем внутривенного введения. Примеры антрациклиновых противоопухолевых средств включают доксорубин и эпирубицин.

В различных вариантах осуществления способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, цисплатина, нитропруссиды натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида и ингибитора фосфодиэстеразы, чтобы таким образом лечить рак.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть охарактеризованы на основе класса препарата крови, пути введения и других признаков. Например, в некоторых вариантах осуществления пре-

парат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови является смесью эритроцитарной массы. В некоторых вариантах осуществления препарат крови является цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аутологичной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аллогеной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, внутриопухолевым или внутрибрюшинным введением. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным введением.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает один или более типов клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает одно или более из нейтрофилов, базофилов, эозинофилов или дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает любую применимую комбинацию типов клеток. В качестве примеров, в некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроцитарную массу, лейкоциты и тромбоциты.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает плазму. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из лейкоцитотромбоцитарного слоя. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из обогащенной тромбоцитами плазмы.

В некоторых вариантах осуществления ни один компонент в препарате крови (например, эритроциты) не модифицирован. Модификации препарата крови включают, без ограничения перечисленным, генно-инженерно модифицированную экспрессию мишень-связывающего средства или добавление молекулярного маркера, слитой молекулы, фоточувствительного средства, положительного маркера, распознающей мишень молекулы или аптамера антитела; или манипуляцию с клетками путем электропорации, конъюгирования, эндоцитоза или гипоосмотического диализа. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов, при этом клетки эритроцитов не подвергались манипуляции, выбранной из группы, состоящей из генетической модификации, электропорации, конъюгирования через биотин, конъюгирования с проникающим в клетку пептидом, конъюгирования с гемоглобином, осмотического импульса с использованием диметилсульфоксида, эндоцитоза и гипотонического предварительного набухания, гипотонического разведения и гипоосмотического диализа.

Способы лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию, у пациента. Способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, которое является противомикробным средством, чтобы таким образом лечить заболевание или нарушение, включающее инфекцию.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию, или аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента. Способ обычно включает введение пациенту фармацевтической композиции, включающей препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, алкилирующее средство, аналог нуклеозида или противомикробное средство. В некоторых вариантах осуществления аутоиммунным или воспалительным заболеванием является ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, остеомиелит, рассеянный склероз, атеросклероз, легочный фиброз, саркоидоз, системный склероз, отторжение трансплантата органа (РТПХ), муковисцидоз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или хронические воспаления.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию, или аутоиммунного или воспалительного заболевания у пациента. Способ обычно включает введение пациенту фармацевтической композиции, включающей препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, алкилирующее средство или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения малярии у пациента. Способ обычно включает парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, которое является противомаларийным средством, чтобы таким образом лечить малярию.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть охарактеризованы на основе класса пре-

парата крови, пути введения и других признаков. Например, в некоторых вариантах осуществления, препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови является смесью эритроцитарной массы. В некоторых вариантах осуществления препарат крови является цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аутологичной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аллогеной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным, внутримышечным, подкожным, внутрикожным, внутриопухолевым или внутрибрюшинным введением. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным введением.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает один или более типов клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает одно или более из нейтрофилов, базофилов, эозинофилов или дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает любую применимую комбинацию типов клеток. В качестве примеров, в некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроцитарную массу, лейкоциты и тромбоциты.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает плазму. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из лейкоцитотромбоцитарного слоя. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из обогащенной тромбоцитами плазмы.

В некоторых вариантах осуществления ни один компонент в препарате крови (например, эритроциты) не модифицирован. Модификации препарата крови включают, без ограничения перечисленным, генно-инженерно модифицированную экспрессию мишень-связывающего средства или добавление молекулярного маркера, слитой молекулы, фоточувствительного средства, положительного маркера, мишень-распознающей молекулы или аптамера антителиа; или манипуляцию с клетками путем электропорации, конъюгирования, эндоцитоза или гипоосмотического диализа. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов, при этом клетки эритроцитов не подвергались манипуляции, выбранной из группы, состоящей из генетической модификации, электропорации, конъюгирования через биотин, конъюгирования с проникающим в клетку пептидом, конъюгирования с гемоглобином, осмотического импульса с использованием диметилсульфоксида, эндоцитоза и гипотонического предварительного набухания, гипотонического разведения и гипоосмотического диализа.

В некоторых вариантах осуществления аутоиммунным или воспалительным заболеванием является ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, остеомиелит, рассеянный склероз, атеросклероз, легочный фиброз, саркоидоз, системный склероз, отторжение трансплантата органа (РТПХ), муковисцидоз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или хронические воспаления.

Примеры отличительных признаков способов введения терапевтического средства и способов лечения рака.

Способы введения терапевтического средства и лечения рака могут быть охарактеризованы дополнительными признаками, такими как тип рака, класс терапевтического средства, и другими признаками, как более подробно описано в настоящем документе.

Тип рака.

Способы могут быть охарактеризованы в соответствии с типом рака. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления рак является солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является саркомой или карциномой. В некоторых вариантах осуществления рак является раком головного мозга, раком мочевого пузыря, раком молочной железы, раком шейки матки, холангиокарциномой, раком толстой кишки, раком толстой и прямой кишки, раком эндометрия, раком пищевода, раком легкого, раком печени, меланомой, раком яичника, раком поджелудочной железы, раком предстательной железы, раком прямой кишки, раком почки, раком желудка, раком яичка, раком матки или саркомой Капоши. В некоторых вариантах осуществления рак является лейкозом или лимфомой. В некоторых вариантах осуществления рак является раком молочной железы, раком мочевого пузыря или саркомой Капоши. В некоторых вариантах осуществления рак является лимфомой или острым лимфоцитарным лейкозом.

В некоторых вариантах осуществления рак является раком головного мозга, раком мочевого пузыря, раком молочной железы, раком шейки матки, холангиокарциномой, раком толстой кишки, раком толстой и прямой кишки, раком эндометрия, раком пищевода, раком легкого, раком печени, меланомой, раком яичника, раком поджелудочной железы, раком предстательной железы, раком прямой кишки, раком почки, раком желудка, раком яичка или раком матки. В некоторых вариантах осуществления рак является раком головного мозга. В некоторых вариантах осуществления рак является раком толстой и прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак является холангиокарциномой или раком легкого.

В некоторых вариантах осуществления рак является раком легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого является мелкоклеточным раком легкого. В некоторых вариантах осуществления

рак является немелкоклеточным раком легкого. В некоторых вариантах осуществления рак является лейкозом или лимфомой. В некоторых вариантах осуществления рак является В-клеточной лимфомой или неходжкинской лимфомой.

Примеры форм рака для лечения включают, например, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, лейкоз, рак легкого, рак печени, меланому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, рак яичка и рак матки. В некоторых вариантах осуществления рак является васкуляризированной опухолью, плоскоклеточной карциномой, аденокарциномой, мелкоклеточной карциномой, меланомой, глиомой, нейробластомой, саркомой (например, ангиосаркомой или хондросаркомой), раком гортани, раком околоушных желез, раком желчных протоков, раком щитовидной железы, акральной лентигинозной меланомой, актиническим кератозом, острым лимфоцитарным лейкозом, острым миелоидным лейкозом, аденокистозной карциномой, аденомой, аденосаркомой, аденосквамозной карциномой, раком анального канала, раком анальной области, раком прямой кишки, астроцитарной опухолью, карциномой бартолиновой железы, базальноклеточной карциномой, раком желчевыводящих путей, раком костей, раком костного мозга, раком бронхов, карциномой бронхиальной железы, карциномой, холангиокарциномой, хондросаркомой, папилломой/карциномой хориодного сплетения, хроническим лимфоцитарным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом, светлоклеточной карциномой, раком из соединительной ткани, цистаденомой, раком пищеварительной системы, раком двенадцатиперстной кишки, раком эндокринной системы, опухолью эндодермального синуса, гиперплазией эндометрия, стромальной саркомой эндометрия, эндометриодной аденокарциномой, раком из эндотелиальных клеток, раком из эпителиальных клеток, раком из эпителиальных клеток, саркомой Юинга, раком глаза и глазницы, раком женских половых органов, фокальной нодулярной гиперплазией, раком желчного пузыря, раком антрального отдела желудка, раком дна желудка, гастриномой, глиобластомой, глюкагономой, раком сердца, гемангиобластомой, гемангиоэндотелиомой, гемангиомой, аденомой печени, печеночным аденоматозом, гепатобилиарным раком, гепатоцеллюлярной карциномой, болезнью Ходжкина, раком подвздошной кишки, инсулиномой, интраэпителиальной неоплазией, интраэпителиальной плоскоклеточной неоплазией, внутривисцеральным раком желчных протоков, инвазивной плоскоклеточной карциномой, раком тощей кишки, раком сустава, саркомой Капоши, раком таза, крупноклеточной карциномой, раком толстой кишки, лейомиосаркомой, злокачественной лентигино-меланомой, лимфомой, раком половых органов у мужчин, злокачественной меланомой, злокачественными опухолями мезотелия, медуллобластомой, медулоэпителиомой, раком мозговых оболочек, раком из мезотелиальных клеток, метастатической карциномой, раком полости рта, мукоэпидермоидной карциномой, множественной миеломой, мышечным раком, раком носового канала, раком нервной системы, нейроэпителиальной аденокарциномой, нодулярной меланомой, неэпителиальным раком кожи, неходжкинской лимфомой, овсяноклеточной карциномой, олигодендроглиальным раком, раком ротовой полости, остеосаркомой, папиллярной серозной аденокарциномой, раком полового члена, раком глотки, опухолями гипофиза, плазмоцитомой, псевдосаркомой, легочной бластомой, раком прямой кишки, почечно-клеточной карциномой, раком дыхательной системы, ретинобластомой, рабдомиосаркомой, серозной карциномой, раком пазух, раком кожи, мелкоклеточной карциномой, раком тонкой кишки, раком гладких мышц, раком мягких тканей, соматостатин-секретирующей опухолью, раком позвоночника, плоскоклеточной карциномой, раком из поперечно-полосатых мышц, субмезотелиальным раком, поверхностной распространяющейся меланомой, Т-клеточным лейкозом, раком языка, недифференцированной карциномой, раком мочеочника, раком мочеиспускательного канала, раком мочевого пузыря, раком мочевыделительной системы, раком шейки матки, раком тела матки, увеальной меланомой, раком влагалища, веррукозной карциномой, ВИПомой, раком вульвы, хорошо дифференцированной карциномой или опухолью Вильмса.

Способы могут быть охарактеризованы в зависимости от стадии рака. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления рак соответствует стадии 0. В некоторых вариантах осуществления рак соответствует стадии I. В некоторых вариантах осуществления рак соответствует стадии II. В некоторых вариантах осуществления рак соответствует стадии III. В некоторых вариантах осуществления рак соответствует стадии IV.

Класс терапевтического средства.

Способы могут быть охарактеризованы в соответствии с классом терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновым противоопухолевым средством является доксорубин, даунорубин, идарубин, липосомальный доксорубин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновое противоопухолевое средство включает доксорубин. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновое противоопухолевое средство включает эпирубин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы является иринотекан, топотекан, этопозид, тенипозид, митоксантрон или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает топотекан. В некоторых ва-

риантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает иринотекан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является оксазафосфинанильное противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления оксазафосфинанильным противоопухолевым средством является ифосфамид, циклофосфамид, трофосфамид или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления оксазафосфинанильное противоопухолевое средство включает ифосфамид. В некоторых вариантах осуществления оксазафосфинанильным противоопухолевым средством является циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является нитроарильное противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления нитроарильное противоопухолевое средство включает инипариб или 2,4,6-тринитротолуол. В некоторых вариантах осуществления нитроарильное противоопухолевое средство включает инипариб. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является средство с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является галогеналифатическое алкилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления галогеналифатическое алкилирующее средство включает 3-бромпируват, 2-иодацетамид, 2-бромацетамид, иодуксусную кислоту или бромуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является нитроэфирное соединение. В некоторых вариантах осуществления нитроэфирное соединение включает нитроглицерин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является платинаорганическое соединение. В некоторых вариантах осуществления платинаорганическое соединение включает карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является цисплатин, нитропруссид натрия, акриламид, акрилонитрил или бис-(4-фторбензил)трисульфид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор фосфодиэстеразы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор фосфодиэстеразы включает аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил или запринаст. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является сердечный гликозид (например, дигоксин или дигитоксин). В некоторых вариантах осуществления сердечным гликозидом является дигоксин, дигитоксин, убаин или олеандрин.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор EGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитором EGFR является эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, нератиниб или осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является аналог нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления аналогом нуклеозида является гемцитабин, диданозин, видарабин, цитарабин, эмтрицитабин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ацикловир, энтекавир, идосуридин, трифлуридин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является средство с тиолреактивной функциональной группой. В некоторых вариантах осуществления средство с тиолреактивной функциональной группой выбрано из группы, состоящей из 3-бромпирувата, 2-иодацетамида, 2-бромацетамида, хлоруксусной кислоты, иодуксусной кислоты, хлорацетамида, бромуксусной кислоты, малеимида, винилпиридина, дисульфида, пиридилдисульфида, изоцианата и изотиоцианата. В некоторых вариантах осуществления средство с тиолреактивной функциональной группой выбрано из группы, состоящей из малеимида, винилпиридина, дисульфида, пиридилдисульфида, изоцианата и изотиоцианата. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является антимитотическое средство. В некоторых вариантах осуществления антимитотическим средством является паклитаксел.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является модулятор оксида азота. В некоторых вариантах осуществления модулятором оксида азота является нитроглицерин, нитропруссид, диэтиламин/NO, диэтилентриамин/NO, амилнитрит, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат, никорандил, нитроаспирины, S-нитрозо-НПВС, ингибитор фосфодиэстеразы, Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, статины или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является модулятор оксида азота, который является нитратоэфирным соединением. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является модулятор оксида азота, который является ингибитором фосфодиэстеразы. В некоторых вариантах осуществления модулятором оксида азота является нитроглицерин, нитропруссид натрия или ингибитор фосфодиэстеразы.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является противоопухолевое соединение на основе платины. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины является цисплатин, недаплатин, триплатина тетранитрат, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, карбоплатин, оксалиплатин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины является цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевое соединение на основе платины включает карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины является оксалиплатин.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы является ингибитор топоизомеразы I типа. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы I типа является ири-

нотекан или топотекан. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы является ингибитор топоизомеразы II типа. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы II типа является антрациклин, этопозид, тенипозид, или митоксантрон. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы II типа является этопозид, тенипозид или митоксантрон.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является доксорубин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является адриамицин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является паклитаксел. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является топотекан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ифосфамид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является иринотекан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является дигоксин.

Класс терапевтического средства и тип рака.

Методы могут быть охарактеризованы в соответствии с классом терапевтического средства и типом рака. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является эрлотиниб, а рак является немелкоклеточным раком легкого или раком поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является гемцитабин, а рак является раком яичника, раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого или раком поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является паклитаксел, а рак является раком яичника, раком молочной железы, раком легкого, саркомой Капоши, раком шейки матки или раком поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является циклофосфамид, а рак является лимфомой, множественной миеломой, лейкозом, раком яичника, раком молочной железы, мелкоклеточным раком легкого, нейробластомой или саркомой. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является доксорубин, а рак является раком молочной железы, раком мочевого пузыря, саркомой Капоши, лимфомой или острым лимфоцитарным лейкозом. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является цисплатин, а рак является раком яичка, раком яичника, раком шейки матки, раком молочной железы, раком мочевого пузыря, раком головы и шеи, раком пищевода, раком легкого, мезотелиомой, опухолями головного мозга или нейробластомой. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является карбоплатин, а рак является раком яичника, раком легкого, раком головы и шеи, раком головного мозга или нейробластомой. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является оксалиплатин, а рак является раком толстой и прямой кишки. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является иринотекан, а рак является раком толстой кишки или мелкоклеточным раком легкого.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является эпирубицин, а рак является раком молочной железы. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является даунорубин, а рак является острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), острым лимфоцитарным лейкозом (ОЛЛ), хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) или саркомой Капоши. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является идарубин, а рак является лейкозом. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является липосомальный доксорубин, а рак является саркомой Капоши, раком яичника или множественной миеломой. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ифосфамид, а рак является раком яичка, саркомой мягких тканей, остеосаркомой, раком мочевого пузыря, мелкоклеточным раком легкого, раком шейки матки или раком яичника. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является инипариб, а рак является раком молочной железы. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является топотекан, а рак является раком яичника, раком шейки матки или мелкоклеточным раком легкого. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является этопозид, а рак является раком яичка, раком легкого, лимфомой, лейкозом, нейробластомой и раком яичника. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является тенипозид, а рак является острым лимфоцитарным лейкозом (ОЛЛ) у детей, лимфомой Ходжкина, некоторыми опухолями головного мозга и другими типами рака. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является митоксантрон, а рак является метастатическим раком молочной железы, острым миелоидным лейкозом, неходжкинской лимфомой, метастатическим гормонорефрактерным раком предстательной железы или рассеянным склерозом (РС). В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является митоксантрон, а рак является метастатическим раком молочной железы, острым миелоидным лейкозом, неходжкинской лимфомой или метастатическим гормонорефрактерным раком предстательной железы.

Описание противоопухолевых эффектов.

При введении фармацевтической композиции онкобольному для лечения рака терапевтические способы могут быть охарактеризованы в соответствии с противоопухолевым эффектом лечения, таким как (i) уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента и/или (ii) уменьшение количества опухолей у пациента.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтический способ характеризуется по

меньшей мере 20% уменьшением размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере 35% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере, 50% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере 60, 70, 80 или 90% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается примерно 5-50%, 10-50%, 20-50%, 5-75%, 10-75%, 20-75% или 50-90% уменьшение размера по меньшей мере одной опухоли у пациента.

Когда рак, подлежащий лечению, представляет собой метастазы в головном мозге, способ может быть охарактеризован уменьшением количества и/или размера метастазов в головном мозге. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере 20% уменьшение количества метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере 35% уменьшение количества метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере 50% уменьшение количества метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере 60, 70, 80 или 90% уменьшение количества метастазов в головном мозге у пациента. В некоторых вариантах осуществления наблюдается примерно 5-50%, 10-50%, 20-50%, 5-75%, 10-75%, 20-75% или 50-90% уменьшение количества метастазов в головном мозге у пациента.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает статистически значимый терапевтический эффект при лечении рака. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает статистически значимое усиление терапевтического эффекта при лечении рака по сравнению с терапевтическим эффектом у пациентов, получающих прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе, но не смешанного с препаратом крови перед введением.

В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект включает общую выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования (PFS), время до прогрессирования (TTP), время до констатации отсутствия эффекта лечения (TTF), бессобытийную выживаемость (EFS), время до назначения следующего лечения (TTNT), процентную долю пациентов с объективным ответом (ORR), продолжительность ответа (DoR), уровни биомаркеров, уменьшение стоимости лечения, уменьшение роста раковых клеток, апоптоз и/или уменьшение миграции и инвазии. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект имеет р-значение меньше или равное приблизительно 0,05.

Введение многократных доз в один день.

Одну или более доз фармацевтической композиции могут вводить пациенту в один день. Например, в некоторых вариантах осуществления препарат крови и терапевтическое средство смешаны с получением первой фармацевтической композиции, которую вводят пациенту. Затем в тот же день пациенту вводят вторую фармацевтическую композицию, где вторая фармацевтическая композиция изготовлена путем смешивания препарата крови и терапевтического средства. Введение многократных доз фармацевтической композиции пациенту может применяться для введения больших количеств терапевтического средства пациенту, особенно когда не удается обеспечить доставку всего требуемого количества терапевтического средства пациенту в первой фармацевтической композиции. Поскольку могут существовать верхние границы количества терапевтического средства, которое можно смешивать с препаратом крови (без развития избыточных нежелательных побочных эффектов, таких как гемолиз эритроцитов), и при этом обычно предпочтительно, что введение композиции, содержащей препарат крови, нужно выполнять быстро (например, в течение 4 ч после получения фармацевтической композиции, содержащей препарат крови), в некоторых случаях может быть предпочтительным приготовить первую фармацевтическую композицию, которую вводят пациенту, а затем при введении первой фармацевтическую композицию или после завершения введения первой фармацевтической композиции приготавливают вторую фармацевтическую композицию, и вторую фармацевтическую композицию вводят пациенту после завершения введения первой фармацевтической композиции.

Снижение токсического действия терапевтического средства.

Когда фармацевтическую композицию вводят пациенту для лечения рака, терапевтические способы могут быть охарактеризованы снижением токсического действия терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления токсическое действие терапевтического средства у пациента, получающего введение, уменьшено по сравнению с токсическим действием у пациентов, получающих прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления токсическое действие является миелосупрессией, гепатотоксичностью, кардиотоксичностью, нейротоксичностью, кожно-слизистой токсичностью, кожной токсичностью, легочной токсичностью, глазной токсичностью, нефротоксичностью, сосудистой токсичностью, панкреатоксичностью, токсичностью для желудочно-кишечного тракта и/или токсичностью для мочеполовой системы.

Примеры отличительных признаков способов введения терапевтического средства и способов лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию.

Способы введения терапевтического средства и лечения заболевания или нарушения, включающего

инфекцию, могут быть охарактеризованы дополнительными признаками, такими как тип заболевания или нарушения, включающего инфекцию, класс терапевтического средства и другие признаки, как более подробно описано в настоящем документе.

Тип заболевания или нарушения, включающего инфекцию.

Способы могут быть охарактеризованы в соответствии с типом заболевания или нарушения, включающего инфекцию. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением, включающим инфекцию, является сепсис. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением, включающим инфекцию, является инфекционное заболевание, которое поражает макрофаги. В некоторых вариантах осуществления инфекционное заболевание, которое поражает макрофаги, является туберкулез, микоплазма, лепра, инфекция, вызванная вирусом Зика, Ку-лихорадка, ВИЧ, лейшманиоз, токсоплазмоз, бабезиоз или бартонеллез.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением, включающим инфекцию, является микробная инфекция. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является вирусной инфекцией, бактериальной инфекцией, грибковой инфекцией или паразитарной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной вирусом, где вирусом является вирус гепатита С, вирус гепатита В, вирус гепатита А, вирус денге, вирус Западного Нила, вирус желтой лихорадки, вирус японского энцефалита, вирус энцефалита Сент-Луис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус Зика, вирус Эбола, вирус Марбург, вирус Чикунгунья, вирус леса Семлики, вирус Пичинде, вирус гриппа А, респираторный синцитиальный вирус, вирус осповакцины, вирус простого герпеса 1-го типа, вирус простого герпеса 2-го типа, цитомегаловирус человека, вирус бешенства, парамиксовирус, вирус ветряной оспы, Т-лимфотропный вирус человека, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус герпеса человека 7-го типа или вирус герпеса человека 8-го типа.

В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является бактериальной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной родом бактерий, где родом бактерий является *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Helicobacter*, *Neisseria*, *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Clostridium*, *Vibrio*, *Treponema*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium*, *Klebsiella*, *Actinomyces*, *Bacterioides*, *Bordetella*, *Borrelia*, *Brucella*, *Corynebacterium*, *Diplococcus*, *Enterobacter*, *Fusobacterium*, *Leptospira*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Proteus*, *Rickettsia*, *Shigella*, *Sphaerophorus*, *Acinetobacter*, *Aeromonas* *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Erwinia*, *Francisella*, *Haemophilus*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Leptospira*, *Listeria*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Veillonella*, *Vibrio*, *Coxiella* или *Yersinia*. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной родом бактерий, где родом бактерий является *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* или *Treponema*. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является внутриклеточной инфекцией, вызванной видом микроорганизмов, где видом микроорганизмов является *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Chlamydia muridarum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Coxiella burnetii* или *Shigella flexneri*. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Neisseria meningitidis*.

В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция резистентна к лечению. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является резистентной к антибиотику. В некоторых вариантах осуществления резистентная к антибиотику микробная инфекция является метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA), ванкомицин-резистентным *Staphylococcus aureus* (VRSA), ванкомицин-резистентными *Enterococci* (VRE), резистентной к антибиотикам *Neisseria gonorrhoeae*, карбапенем-резистентными *Enterobacteriaceae* (CRE), VRE эндокардитом, пан-резистентной *Acinetobacter*, *Escherichia coli* с резистентностью к лекарственным средствам, хроническим остеомиелитом, туберкулезом с широкой лекарственной резистентностью, продуцирующей шига-токсин *Escherichia coli*, сепсисом с резистентностью к противомикробным средствам или *Pseudomonas* с множественной резистентностью к лекарственным средствам.

В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является паразитарной инфекцией. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной родом паразитов, где родом паразитов является *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Neospora*, *Eimeria*, *Theileria*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma*, *Bartonella*, *Babesia* или *Leishmania*. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной *Toxoplasma gondii*, или инфекцией, вызванной *Leishmania amazonensis*. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является малярией.

В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является грибковой инфекцией. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной грибом, где грибом является *Candida*, *Mucorales*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* или *Pneumocystis*. В некоторых вариантах осуществления микробная инфекция является инфекцией, вызванной *Histoplasma capsulatum* или *Candida albicans*.

В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением, включающим инфекцию, является сепсис, и терапевтическим средством является антибиотик класса карбапенемов. В некоторых вариантах осуществления заболеванием или нарушением, включающим инфекцию, является сепсис, и терапевтическим средством является имипенем.

Класс терапевтического средства.

Способы могут быть охарактеризованы классом терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является противомикробное средство. В некоторых вариантах осуществления противомикробным средством является антибиотик, противовирусное средство, противогрибковое средство или инсектицидное средство. В некоторых вариантах осуществления противомикробным средством является антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является ванкомицин. В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является антибиотик класса карбапенемов. В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является имипенем. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является противовирусным средством. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является противогрибковым средством. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является инсектицидным средством. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является противомаларийным средством. В некоторых вариантах осуществления противомаларийным средством является артемизинин, артезулат, хинин, хинидин, гидроксихлорохин, примахин, лумефантрин, атоваквон, дапсон, прогуанил, хлорохин, сульфадоксин-периметамин, мефлохин, пиперахин или амодиахин. В некоторых вариантах осуществления противомаларийным средством является артемизинин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство предназначено для лечения сепсиса (например, имипенем).

В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является аминокликозид; амикацин; гентамицин; канамицин; неомицин; нетилмицин; стрептомицин; тобрамицин; ансамицин; гелданамицин; гербимицин; карбацефем; лоракарбеф; карбапенем; эртапенем; дорипенем; имипенем/циластатин; меропенем; цефалоспорин; цефадроксил; цефазолин; цефалотин; цефалексин; цефаклор; цефамандол; цефокситин; цефпрозил; цефуроксим; цефиксим; цефдинир; цефдиторен; цефоперазон; цефотаксим; цефподоксим; цефтазидим; цефтибутен; цефтизоксим; цефтриаксон; цефепим; цефтобипрол; гликопептид; тейкопланин; ванкомицин; макролиды; азитромицин; кларитромицин; диритромицин; эритромицин; рокситромицин; тролеандомицин; телитромицин; спектиномицин; монобактам; азтреонам; пенициллины; амоксициллин; ампициллин; азлоциллин; карбенициллин; клоксациллин; диклоксациллин; флулоксациллин; мезлоциллин; метициллин; нафциллин; оксациллин; пенициллин; пиперациллин; тикарциллин; бацитрацин; колистин; полимиксин В; хинолон; цiproфлоксацин; энноксацин; гатифлоксацин; левофлоксацин; ломефлоксацин; моксифлоксацин; норфлоксацин; офлоксацин; trovафлоксацин; сульфонамид; мафенид; пронтозил; сульфациетамид; сульфаметизол; сульфаниламид; сульфасалазин; сульфизоксазол; триметоприм; триметоприм-сульфаметоксазол (котримоксазол) (TMP-SMX); тетрациклин; демеклоциклин; доксициклин; миноциклин; окситетрациклин; тетрациклин; арсфенамин; хлорамфеникол; клиндамицин; линкомицин; этамбутол; фоситомицин; фузидовая кислота; фуразолидон; изониазид; линезолид; метронидазол; мупироцин; нитрофурантоин; платенсимицин; пиразинамид; квинупристин/дальфопристин; рифампин или рифампицин; тинидазол; или дапсон. В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является аклациномицин А, ацикловир, акломид, амантадин, амикацина сульфат, амоксициллин/клавуланат, ампролиум, арбекацин, атоваквон, авермектин, имуран, азитромицин, азтреонам, бакампициллин-НСI, арсфенамин, бамбермицин, биалафос, блеомицина сульфат, антагонист брадикинина, карбадокс, карбарзон, карбенициллин инданил, карбоплатин, карминомицин, клавулановая кислота, хлорамфеникол, клофазимин, клопидол, клотримазол, колестиметат натрия, колестина сульфат, циклофосфамид, циклосерин, циклоспорин, цитарабин, дактиномицин, даунорубицин-НСI, липосомальный даунорубицин, демеклоциклин-НСI, доцетаксел, доксорубицин-НСI, эфротромицин, эпирубицин, этамбутол-НСI, этионамид, этопозид, фамцикловир, Фломоксеф, флоксациллин, пероральный флуконазол, флуцитозин, флударабина фосфат, фторурацил, флуритромицин, флувастатин, фоскарнет натрия, фосфомоцицин, фуразолидон, ганцикловир натрия, гентамицина сульфат, гозерелина ацетат, грамицидин, галофугинон НВг, гигромицин В, идарубицин-НСI, идоксуридин, ифосфамид, индинавир, линкомицин, этамбутол, фосфомоцицин, фузидовая кислота, фуразолидон, изониазид, линезолид, метронидазол, мезлоциллин натрия, миконазол, мибемектин, мильбемицины, миноциклин, миокамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон-НСI, монензин натрия, мупироцин, нафциллин, налидиксовая кислота, наразин, натамицин, неомицина сульфат, невирапин, никарбазин, никлозамид, низин, нитрофуразон, нитромид, норфлоксацин, новобиоцин натрия, нистатин, олеандомицин, омепразол, оксиконазола нитрат, окситетрациклин, мупироцин, нитрофурантоин, паклитаксел, пентамидина изетионат, пентостатин, фосфинотрицин, пликамицин, правастинамицин, пирантела тартрат, пиразинамид, платенсимицин, пиразинамид, квинупристин/дальфопристин, рифампицин (рифампин в США), рибавирин, сульфаметоксазол, сульфанилан, сульфатиазол, сульфамициллин, такролимус (FK506), таксобактам, тенипозид, тербинафин-НСI, тиabendазол, тиамфеникол, тиогуанин, тиотепа, тиамулина Н-фумарат, тикарциллин динатрия, толнафтат, топо-

текан, триметрексата глюкуронат, тролеандомицин, тилозина фосфат, тинидазол, урамустин, валацикло-вир-НСI, ванкомицин-НСI, видарабен, винбластина сульфат, винкристина сульфат, винорелбина тартрат, вирджиниамицин, залцитабин, зидовудин или антибиотики, описанные в публикациях *Biotechnology of antibiotics*, Informa Health Care, 1997, ISBN 0824798678, 9780824798673), Laskin et al. (*Antibiotics*, CRC Press, 1982, ISBN 0849372046, 9780849372049), Hash (*Antibiotics*, Academic Press, 1975, ISBN 0121819434, 9780121819439), а также в патентах США № 5998581, 6166012, 6218138, 6218368, 6224864, 6224891, 6287813, 6316033, 6331540, 6333305, 6337410, 6350738, 6352983, 6379651, 6380172, 6380245, 6380356, 6391851, 6399086, 6410059, 6437119, 6458776, 6462025, 6475522, 6486148, 6514962, 6518243, 6537985, 6544502, 6544555, 6551591, 6552020, 6565882, 6569830, 6586393, 6596338, 6599885, 6610328, 6623757, 6623758, 6623931, 6627222, 6630135, 6632453, 6638532, 6653469, 6663890, 6663891, 6667042, 6667057, 6669842, 6669948, 6716962, 6723341, 6727232, 6730320, 6747012, 6750038, 6750199, 6767718, 6767904, 6780616, 6780639, 6784204, 6784283, 6787568, 6821959, 6858584, 6861230, 6875752, 6913764, 6914045, 6921810, 6930092, 6942993, 6964860, 6974585, 6982247, 6991807, 7008663, 7018996, 7026288, 7030093, 7049097, 7067483, 7078195, 7078377, 7109190, 7115576, 7115753, 7122204, 7122514, 7138487, 7169756, 7202339, 7205412, 7211417, 7244712, 7271147, 7271154, 7273723, 7307057, 7385101, 7396527, 7407654, 7419781, 7485294, 7544364, 7569677 или RE39743.

В некоторых вариантах осуществления противовирусным средством является тиосемикарбазон; метисазон; нуклеозид и/или нуклеотид; ацикловир; идоксуридин; видарабин; рибавирин; ганцикловир; фамцикловир; валацикловир; цидофовир; пенцикловир; валганцикловир; бривудин; рибавирин, циклические амины; римантадин; тромантадин; производное фосфоновой кислоты; фоскарнет; фосфонет; ингибитор протеазы; саквинавир; индинавир; ритонавир; нелфинавир; ампренавир; лопинавир; фосампренавир; атазанавир; типранавир; нуклеозидный и нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы; зидовудин; диданозин; залцитабин; ставудин; ламивудин; абакавир; тенофовир дизопроксил; адефовир дипивоксил; эмтрицитабин; энтекавир; ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; невирапин; делавердин; эфавиренз; ингибитор нейраминидазы; занамивир; осельтамивир; мороксидин; инозин пранобекс; плеконарил или энфувиртид.

В некоторых вариантах осуществления противогрибковым средством является аллиламин; тербинафин; антимицетолит; флуцитозин; азол; флуконазол; итраконазол; кетоконазол; равуконазол; позаконазол; вориконазол; ингибитор синтеза глюканов; каспифунгин; микафунгин; анидулафунгин; полиены; амфотерицин В; липидный комплекс амфотерицина В (ABLС); коллоидная дисперсия амфотерицина В (ABCD); липосомальный амфотерицин В (L-AMB); липосомальный нистатин или гризеофульвин.

В некоторых вариантах осуществления инсектицидным средством является эфлорнитин; фуразолидон; меларсопрол; метронидазол; орнидазол; паромомицина сульфат; пентамидин; периметамин; тинидазол; противомаларийное средство; хинин; хлорохин; амодиахин; периметамин; сульфадоксин; прогуанил; мефлохин; галофантрин; примахин; артемизинин и их производные; доксициклин; клиндамицин; бензнидазол; нифуртимокс; противогельминтное средство; альбендазол; диэтилкарбамазин; мебендазол; никлозамид; ивермектин; сурамин; тиабендазол; пирантела памоат; левамизол; семейство пиперазина; празиквантел; триклабендазол; октадепсипептид или эмодепсид.

Описание терапевтических эффектов.

Когда фармацевтическую композицию вводят пациенту для лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию, терапевтические способы могут быть охарактеризованы согласно терапевтическому эффекту лечения. Например, при введении фармацевтической композиции пациенту для лечения микробной инфекции терапевтический способ может быть охарактеризован противомикробным эффектом лечения, таким как (i) снижение смертности и/или (ii) снижение уровня микроорганизмов у пациента при измерении любого подходящего маркера. В некоторых вариантах осуществления наблюдается по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 и 100%, 1,5-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 15-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60-, 70-, 80-, 90-, 100-кратное или большее снижение уровня микроорганизмов у пациента.

В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает статистически значимый терапевтический эффект при лечении заболевания или нарушения, включающего инфекцию. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает статистически значимый терапевтический эффект при лечении микробной инфекции. В некоторых вариантах осуществления способ обеспечивает статистически значимое увеличение терапевтического эффекта при лечении заболевания или нарушения, включающего инфекцию, по сравнению с терапевтическим эффектом у пациентов, получающих прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением.

В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект включает снижение смертности, изменения уровней биомаркеров, дни без применения антибиотиков или органной недостаточности, изменения уровня микроорганизмов, изменения лейкоцитов, снижение стоимости лечения, увеличение периода полувыведения из кровотока, снижение длительности симптомов, снижение вероятности возникновения, уменьшение времени пребывания в стационаре, дни без пребывания в ОРИТ, длительность искусственной вентиляции и/или дни без искусственной вентиляции. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект имеет р-значение меньше

или равное приблизительно 0,05.

В некоторых вариантах осуществления способы обеспечивают статистически значимый терапевтический эффект при лечении тяжелой инфекции, такой как сепсис, эндокардит или остеомиелит, антибиотирезистентная инфекция, такая как ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE), метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) или ванкомицин-резистентный золотистый стафилококк (VRSA). В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект включает общую смертность в течение 28 дней, общую выживаемость (OS), более длительный период полувыведения из кровотока, бессобытийную выживаемость (EFS), изменения уровней биомаркеров, увеличение периода полувыведения из кровотока, снижение стоимости лечения, уменьшение длительности симптомов, уменьшение вероятности возникновения, уменьшение времени пребывания в стационаре, дни без пребывания в ОРИТ, длительность искусственной вентиляции и/или дни без искусственной вентиляции. В некоторых вариантах осуществления биомаркеры, которые могут использоваться для анализа эффективности, включают, без ограничения перечисленными, уровни бактерий, уровни лактата в сыворотке, уровни IL-6, уровни допамина, уровни норадреналина в плазме, центральное венозное давление, ЦВД, среднее артериальное давление, САД и насыщение кислородом центральной венозной крови, ScvO₂.

Снижение токсического действия терапевтического средства.

Когда фармацевтическую композицию вводят пациенту для лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию, терапевтические способы могут быть охарактеризованы снижением токсического действия терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления токсическое действие терапевтического средства у пациента, получающего введение, снижено по сравнению с токсическим действием у пациентов, получающих прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления токсическим действием является диарея, диспепсические явления, аллергия, кандидоз, анафилаксия, кожная токсичность, легочная токсичность, ототоксичность, миелосупрессия, кардиотоксичность, нейротоксичность и/или нефротоксичность.

Примеры признаков способов введения терапевтического агента, способов лечения рака и способов лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть охарактеризованы дополнительными признаками, такими как способ получения фармацевтической композиции, скорость инфузии фармацевтической композиции, концентрация терапевтического средства в фармацевтической композиции, класс компонентов в фармацевтической композиции, количество цельной крови в фармацевтической композиции, объем фармацевтической композиции, вводимый пациенту, и/или другими признаками, как более подробно описано в настоящем документе.

Получение фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция (т.е. фармацевтическая композиция, которая включает (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство) может быть приготовлена путем смешивания препарата крови и терапевтического средства. Смешивание могут выполнять в аэробных условиях или в анаэробных условиях. Условие может быть охарактеризовано в зависимости от того, являются ли условия гипоксическими или не являются гипоксическими. Смешивание могут выполнять при повышенной температуре (например, 37°C), комнатной температуре или в условиях охлаждения. В определенных вариантах осуществления препарат крови получают от пациента, который должен получать фармацевтическую композицию, содержащую препарат крови и терапевтическое средство.

Способы и фармацевтическая композиция могут быть охарактеризованы согласно длительности периода времени между (i) смешиванием препарата крови и терапевтического средства и (ii) началом введения фармацевтической композиции пациенту. Такой период времени известен как время инкубирования. Время инкубирования можно регулировать в зависимости от класса терапевтического средства, причем некоторые терапевтические средства требуют более длительного времени инкубирования для получения фармацевтической композиции, обладающей лучшими лечебными свойствами. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления время инкубирования изменяется в пределах от 1 мин до 4 ч. В некоторых вариантах осуществления время инкубирования изменяется в пределах от 1 мин до 1 ч, от 1 до 5 мин, от 5 до 10 мин, от 10 до 15 мин, от 15 до 20 мин, от 20 до 25 мин, от 25 до 30 мин, от 30 до 35 мин, от 35 до 45 мин, от 45 до 60 мин или от 15 до 30 мин. В некоторых вариантах осуществления время инкубирования изменяется в пределах от 30 мин до 1 ч, от 1 до 1,5 ч, от 2 до 2,5 ч, от 2,5 до 3 ч или дольше. В некоторых вариантах осуществления время инкубирования составляет приблизительно 20 мин.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию инкубируют после смешивания перед введением пациенту в течение приблизительно 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 150, 180, 210, 240 мин или больше при температуре, которая изменяется от приблизительно 18 до приблизительно 25°C, такой как приблизительно 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26°C или больше. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию инкубируют в течение от приблизительно 30 до приблизительно 240 мин при температуре, которая изменяется от приблизительно 18 до

приблизительно 25°C, после смешивания перед введением пациенту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию инкубируют после смешивания перед введением пациенту при более низкой температуре в течение более длительного времени, такого как 1, 2, 3, 4, 5, 6 ч или больше, при температуре, которая изменяется от 2 до приблизительно 4°C. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию инкубируют в течение 4 ч в условиях охлаждения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию инкубируют после смешивания перед введением пациенту при более высокой температуре в течение более короткого времени, такого как до приблизительно 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45 или 60 мин, при температуре, которая изменяется от 25 до приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию инкубируют приблизительно до 60 мин при температуре приблизительно 37°C после смешивания перед введением пациенту.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию облучают УФ-излучением перед введением пациенту. В некоторых вариантах осуществления препарат крови облучают до, во время или после смешивания с терапевтическим средством в течение от приблизительно 1 до приблизительно 60 мин, например приблизительно 5-30 мин, с УФ-А излучением и/или УФ-В излучением. В некоторых вариантах осуществления излучение представляет собой излучение светодиода или лампы. В некоторых вариантах осуществления свет проходит через резервуар с препаратом крови до, во время или после смешивания. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, УФ-излучение может стерилизовать кровь и окислять компоненты крови, такие как эритроциты, делая их более "липкими" на гипоксической сосудистой сети, которая присутствует на или в опухолях, абсцессах и гранулемах.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать антиоксидант. Примеры антиоксидантов включают глутатион, N-ацетил-цистеин, а-липоидную кислоту, витамин А, витамин С и витамин Е. Антиоксидант может присутствовать в количестве, достаточном для предотвращения окисления препарата крови или его компонентов, таких как эритроциты. Например, витамин С может присутствовать в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 250 до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может включать бисфосфонат. Вместо или в дополнение к антиоксиданту или бисфосфонату, присутствующему в фармацевтической композиции, у пациента, для которого предназначены способы согласно настоящему изобретению, антиоксидант или бисфосфонат может присутствовать системно, например посредством отдельного введения. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, присутствие антиоксиданта может предотвращать окисление препарата крови (например, эритроцитов), тем самым предотвращая поглощение моноцитами/макрофагами окисленного препарата или компонента крови, что может вызвать выведение окисленного препарата крови или его компонентом и, возможно, терапевтического средства из кровотока до достижения их предполагаемой цели. Опять же, без ограничения какой-либо конкретной теорией, присутствие бисфосфоната может ингибировать поглощение моноцитами/макрофагами окисленного препарата крови или его компонентов и, возможно, терапевтического средства, что позволит терапевтическому средству достигнуть его предполагаемой цели.

Скорость инфузии фармацевтической композиции.

Способы могут быть охарактеризованы скоростью, с которой фармацевтическую композицию вводят пациенту. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 30 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 60 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 90 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 120 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию внутривенно вводят пациенту со скоростью по меньшей мере 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 или 360 мл/ч. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию внутривенно вводят пациенту со скоростью в диапазоне от приблизительно 100 до приблизительно 150 мл/ч, от приблизительно 150 до приблизительно 200 мл/ч, от приблизительно 180 до приблизительно 220 мл/ч, от приблизительно 200 до приблизительно 250 мл/ч, от приблизительно 250 до приблизительно 300 мл/ч, от приблизительно 275 до приблизительно 325 мл/ч или от приблизительно 300 до приблизительно 350 мл/ч.

Концентрация терапевтического средства в фармацевтической композиции.

Способы могут быть охарактеризованы согласно концентрации терапевтического средства в фармацевтической композиции. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по

ции в количестве в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит по существу из препарата крови, терапевтического средства и антикоагулянта.

Регулятор осмоляльности и/или вспомогательное вещество.

Способы могут быть охарактеризованы согласно классу и/или количеству регулятора осмоляльности. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит регулятор осмоляльности для повышения осмоляльности. В некоторых вариантах осуществления регулятором осмоляльности является хлорид натрия.

Способы могут быть охарактеризованы согласно классу и/или количеству вспомогательного вещества. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вспомогательным веществом является N-метил-2-пирролидон, диметилацетамид, диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин, мочевины, вода, пропиленгликоль, мочевины, этанол, Cremophor EL, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, полисорбат 20, полисорбат 80, Solutol HS 15, сорбитан моноолеат, полоксамер 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767 и сложные моно- и диэфиры жирной кислоты и ПЭГ 300, 400 или 1750, глицерилмоноолеат, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, мятное масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмоядрового масла, воск, d-альфа-токоферол, олеиновая кислота, среднецепочечные моно- и диглицериды, гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилглицерин, L-альфа-димиристоилфосфатидилхолин и/или L-альфа-димиристоилфосфатидилглицерин.

Количество препарата крови в фармацевтической композиции.

Способы могут быть охарактеризованы согласно количеству препарата крови (например, цельной крови) в фармацевтической композиции. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет по меньшей мере 30% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет по меньшей мере 40% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет по меньшей мере 50% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет по меньшей мере 60% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет по меньшей мере 75% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет по меньшей мере 90% вес./вес. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 30 до приблизительно 99,99% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 30 до приблизительно 99,9% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 60 до приблизительно 99% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 70 до приблизительно 98% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 70 до приблизительно 95% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 75 до приблизительно 90% вес./вес. фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет от приблизительно 80 до приблизительно 98% вес./вес. фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови составляет приблизительно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9, 99,91, 99,92, 99,93, 99,94, 99,95, 99,96, 99,97, 99,98, 99,99% или больше в расчете на вес фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления в фармацевтической композиции содержится от приблизительно 1 до приблизительно 100 мл препарата крови. В некоторых вариантах осуществления в фармацевтической композиции содержится от приблизительно 1 до приблизительно 25 мл препарата крови. В некоторых вариантах осуществления в фармацевтической композиции содержится от приблизительно 25 до приблизительно 50 мл препарата крови. В некоторых вариантах осуществления в фармацевтической композиции содержится от приблизительно 50 до приблизительно 75 мл препарата крови. В некоторых вариантах осуществления в фармацевтической композиции содержится от приблизительно 75 до приблизительно 100 мл препарата крови.

В некоторых вариантах осуществления в фармацевтической композиции содержится от приблизительно 5 до приблизительно 10 мл препарата крови, от приблизительно 10 до приблизительно 15 мл препарата крови, от приблизительно 9 до приблизительно 11 мл препарата крови, от приблизительно 10 до

до приблизительно 500 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет объем приблизительно 500 мл, приблизительно 600 мл, приблизительно 700 мл, приблизительно 800 мл, приблизительно 900 мл, приблизительно 1000 мл или больше.

График введения фармацевтической композиции.

Способы могут быть охарактеризованы согласно графику введения фармацевтической композиции пациенту. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления внутривенное введение фармацевтической композиции начинают в течение приблизительно 1 ч после получения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение фармацевтической композиции начинают в течение приблизительно 30 мин после получения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение фармацевтической композиции начинают в течение приблизительно 20 мин после получения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение фармацевтической композиции завершают в течение приблизительно 6 ч после получения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение фармацевтической композиции завершают в течение приблизительно 4 ч после получения фармацевтической композиции.

Получение цельной крови для фармацевтической композиции.

Способы могут включать получение аликвоты цельной крови пациента и затем применение указанной аликвоты для приготовления фармацевтической композиции для введения пациенту.

Участок внутривенного введения.

Способы могут быть охарактеризованы согласно участку внутривенного введения пациенту. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение является центральным внутривенным введением. В некоторых вариантах осуществления внутривенное введение является периферическим внутривенным введением.

Пациенты, подвергаемые лечению.

Терапевтические способы могут быть охарактеризованы согласно пациенту, подлежащему лечению. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым человеком. В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком педиатрического профиля.

В некоторых вариантах осуществления пациент не страдает анемией или гиповолемией. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет по меньшей мере 95% количества своего среднесуточного объема крови.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет иммунодефицит, например, пациент имеет пониженную способность бороться с инфекционным заболеванием или пониженную способность реагировать на воздействие патогена. В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом с лейкозом или нейтропенией, пациентом, проходящим гемодиализ, пациентом, получающим иммунодепрессантную терапию, пациентом со СПИДом, пациентом с диабетом или пациентом, получающим химиотерапию или лучевую терапию для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет иммунодефицит, вызванный генетическим нарушением, недостаточным питанием, злоупотреблением наркотическими веществами, алкоголизмом и/или другим заболеванием или состоянием, ослабляющим иммунитет. В некоторых вариантах осуществления пациент старше 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления пациент является новорожденным.

В некоторых вариантах осуществления пациент имеет сепсис или подвергается риску развития сепсиса. В некоторых вариантах осуществления сепсис является тяжелым сепсисом или септическим шоком. В некоторых вариантах осуществления инфекция связана с сепсисом, тяжелым сепсисом или септическим шоком. В некоторых вариантах осуществления у пациента запланировано инвазивное хирургическое вмешательство, которое может привести к сепсису.

В некоторых вариантах осуществления пациентом является животное. В некоторых вариантах осуществления животным является домашнее животное или сельскохозяйственное животное. В некоторых вариантах осуществления животным является домашнее животное. В некоторых вариантах осуществления домашнее животное является собака, кошка или птица. В некоторых вариантах осуществления животным является сельскохозяйственное животное. В некоторых вариантах осуществления сельскохозяйственным животным является лошадь, коза, овца, свинья или крупный рогатый скот.

Определение статистически значимого терапевтического эффекта.

В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения обеспечивают статистически значимый терапевтический эффект для лечения состояния. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определяют согласно одному или более стандартам или критериям, предоставленным одним или более контролирующими органами в США, например FDA, или других странах. В различных вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определяют на основе результатов, полученных в результате одобренного контролирующим органом клинического исследования и/или процедуры.

В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определен на основе выборки по меньшей мере 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 или 2000 пациентов. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определен на

основе данных, полученных в рандомизированном и двойном слепом клиническом исследовании. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определен на основе данных с p -значением меньше или равным приблизительно 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определен на основе данных с доверительным интервалом больше или равным 95, 96, 97, 98 или 99%. В некоторых вариантах осуществления статистически значимый терапевтический эффект определен при утверждении клинического исследования Фазы III способов, предложенных в настоящем изобретении, например FDA в США.

В целом, статистический анализ может включать любой подходящий метод, разрешенный регулирующим органом, например FDA в США, Китае или любой другой стране. В некоторых вариантах осуществления статистический анализ включает в себя нестратифицированный анализ, логранговый анализ, например, Каплана-Мейера, Якобсона-Труа, Гулликена-Лорда-Новика, Эдвардса-Нанналли, Хагемана-Арринделя и Иерархического линейного моделирования (HLM) и регрессионного анализа Кокса.

Уменьшение побочных эффектов терапевтического средства.

Терапевтическое средство может вызывать значительные побочные эффекты или оказывать токсическое действие при введении пациенту в терапевтически эффективной дозе без смеси с препаратом крови согласно настоящему изобретению. Способы согласно настоящему изобретению могут обеспечивать улучшенную эффективность и/или сниженное токсическое действие при введении терапевтического средства пациенту путем доставки на основе препаратов крови. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением терапевтическое средство могут вводить пациенту в смеси с препаратом крови в более высокой, более терапевтически эффективной дозе, но при этом оно имеет сопоставимую или сниженную токсичность по сравнению с ситуацией, когда терапевтическое средство вводят пациенту без смеси с препаратом крови.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента снижена частота и/или тяжесть побочных эффектов по сравнению с пациентами, получающими прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления у пациента уменьшены побочные эффекты по сравнению с пациентами, получающими прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления доза терапевтического средства в фармацевтической композиции больше на по меньшей мере от приблизительно 10 до приблизительно 300%, чем доза, рекомендуемая для прямого введения такого же терапевтического средства без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления доза терапевтического средства в фармацевтической композиции больше на по меньшей мере 1%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 600%, по меньшей мере 700%, по меньшей мере 800%, по меньшей мере 900%, по меньшей мере 1000% или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, чем доза, рекомендуемая для прямого введения такого же терапевтического средства без смешивания с препаратом крови перед введением.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство имеет более длительный период полувыведения из кровотока у пациента по сравнению с прямым введением такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления период полувыведения из кровотока терапевтического средства больше по меньшей мере на приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1000% или больше, чем период полувыведения из кровотока такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением.

В некоторых вариантах осуществления способ защищает нормальные ткани у пациента в форме хемопротекции, радиопротекции или радиохемопротекции по сравнению с пациентами, получающими прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления способ защищает нормальные ткани у пациента в форме хемопротекции по сравнению с пациентами, получающими прямое введение такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления применение терапевтического средства, смешанного с препаратом крови перед введением, обеспечивает защиту нормальных тканей в форме хемопротекции, радиопротекции или радиохемопротекции. В некоторых вариантах осуществления применение терапевтического средства, смешанного с препаратом крови перед введением, обеспечивает защиту нормальных тканей в форме хемопротекции.

В некоторых вариантах осуществления побочные эффекты/токсическое действие включают, без ограничения перечисленными, легочную токсичность (например, интерстициальные инфильтраты, некардиогенный отек легких, легочное кровотечение), сердечно-сосудистую токсичность (например, сердечно-сосудистое явление, артериальную гипертензию), сосудистую токсичность (например, артериотром-

боэмболический, венозный, перикардиальный экссудат), гепатотоксичность (например, жировой гепатоз, веноокклюзионную болезнь, псевдоцирроз, стриктуру желчных протоков), панкреатоксичность, токсическое действие с развитием панкреатита, желудочно-кишечную токсичность (например, энтерит, нейтропенический колит, пневматоз или перфорацию, мегаколон), мочеполовую токсичность (например, геморрагический цистит, нейрогенный мочевого пузырь), токсическое действие в брюшной полости, брыжейке или мягких тканях (например, асцит), и неврологическую токсичность (например, периферическую нейропатию, в центральной нервной системе), глазную токсичность и ототоксичность (например, потерю слуха).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является легочная токсичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают с помощью гистологического исследования, компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), позитронной эмиссионной томографии с F-фтордезоксиглюкозой, сывороточных маркеров (KL-6, ADAM8), бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является кардиотоксичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и молекулярным маркерам, таким как сердечные тропонины, натрийуретические пептиды, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, изофермент ВВ гликогенфосфорилазы, С-реактивный белок, миелопероксидаза и оксид азота, см. Tian et al. (2014, *Front Oncol.* 2014; 4:277).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является сосудистая токсичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность может включать, без ограничения, артериальную гипертензию (повышенное артериальное давление), легочную гипертензию, спазм сосудов (например, болезнь Рейно) и острые артериальные ишемические события, например, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. Способы диагностики и мониторинга, в зависимости от симптомов/проявлений и факторов риска, могут включать ЭКГ, эхокардиограммы, периодическое исследование липидного профиля и уровня глюкозы в крови, а также контроль артериального давления. В некоторых вариантах осуществления токсическое действие оценивают с помощью патогистологического исследования (например, гистоморфологический лексикон, эндотелий, дегенерация/апоптоз/некроз, эндотелий, гипертрофия/гиперплазия, гиалинизация гладкомышечных клеток сосудов, апоптоз/некроз гладких мышц сосудов, гипертрофия/гиперплазия гладких мышц сосудов) или молекулярных маркеров, которые включают, без ограничения перечисленными, актин гладких мышц (ACTA2), трансгелин (TGLN), miR-145, высокомолекулярный кальдесмон 1 (h-CALD1), angpt2, Edn1, Elam, тромбоспондин-1, фактор роста эндотелия сосудов, альфа, кальпонин-1, ингибитор металлопротеиназ 1, липокалин 2, регулируемый ростом альфа-белок, альфа-1-кислый гликопротеин 1 и общий оксид азота, биомаркеры активации/повреждения ЭК, такие как VCAM1, ICAM1, E-селектин, простагландин, ангиопоэтин 2, фактор роста эндотелия сосудов А, тромбоспондин 1; и биомаркеры повреждения ГМКС (такие как ACTA2, смутелин, TGLN, CNN1, кавеолин 1 (CAV1) и h-CALD1) и биомаркеры воспаления (такие как CXCL1, липокалин-2, интерлейкин-1, IL6, MCP1, MIP3A, AGP1, TIMP1), эндотелиальные микрочастицы и микроРНК (например, miR-17-92). Дополнительные маркеры описаны в Mikaelian et al. (*Toxicologic Pathology*, 42:635-657, 2014).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является гепатотоксичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по церулоплазмину, меди в суточной моче, с помощью генетического исследования ABCB7, МР-ЭРХПГ, повышения АСТ/АЛТ, эхокардиограммы, ТЗ, Т4, анализа ТТГ, биопсии печени, серологического исследования и биомаркеров, таких как HLA-B*5701, микроРНК (например, miR-122 и miR-192), НМГВ-1, цитоцератин-18), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общих желчных кислот (ЖК), креатинина (CREA), азота мочевины крови (АМК), аспаратаминонотрансферазы (АСТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), альбумина (ALB), общего белка (ТР), общего билирубина (ТБИЛ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), 5'-нуклеотидазы (5'-NT), и глутаматдегидрогеназы (ГлДГ), Cyp21a1, Mfap3, MVD и PTPRG. Для получения более подробной информации см. Chang et al. (*Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12(7):4609-4624) и Kullak-Ublicke al. (*Gut*, 2017; 0:1-11. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313369).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является панкреатотоксичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по уровням амилазы сыворотки, липазы сыворотки, RA1609 и/или RT2864. В некоторых вариантах осуществления токсичность можно измерять и контролировать по ферментам поджелудочной железы, таким как липаза и амилаза сыворотки, которые попадают в кровоток при повреждении.

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является желудочно-кишечная (ЖК) токсичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по степени воспаления слизистой оболочки, по-

вреждения эпителия, анализа проницаемости для сахаров, анализа крови или анализа выдыхаемого воздуха. Токсичность относится к токсичности в пищеварительном тракте от рта до желудка, тонкой кишки, толстой кишки и заднего прохода. Симптомы ЖК-токсичности включают стоматит, дисфагию, диспепсию, диарею, тошноту/рвоту, вздутие живота, запор и боль в животе. Клинический контроль этих типов токсичности включает обычный осмотр полости рта и обследование брюшной полости, рентгенологическое исследование, при необходимости, анализ крови для определения обезвоживания в случае симптомов диареи или анемии в случае симптомов слабости, или усталости, или головокружения или симптомов кровотечения из прямой кишки и анализа функции печени в случае правосторонней боли в животе, и т.д.

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является нефротоксичность или почечная токсичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по азоту мочевины крови в сыворотке (АМК) и уровням креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), крови и/или белку в моче, артериальному давлению, частоту и болезненному мочеиспусканию, отекам рук и ног, отеку вокруг глаз, показателям мочи (цветности, глюкозе, кетонам, лейкоцитарной эстеразе, нитритам, белку, фосфатам, цилиндрам и кристаллам в моче, гиалину, эритроцитам, лейкоцитам и т.д.), биомаркерам, таким как цистатин С, KIM-1, бета-2-микроглобулин, альбумин, Tff3, кластерин, RPA-1, альфа-1-микроглобулин, MIF, подоцин, остеопонтин, GST-альфа, VEGF, NGAL, Timp-1, NAG, нетрин-1, RBP, IL-18, HGF, Cyt61, NHE-3, L-FABP, TFF-3, NHE-3 и кальбиндин-D28.

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является нейротоксичность. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по сложным наборам данных функциональных оценок (например, поведенческих и электрофизиологических показателей в сочетании с патогистологическим исследованием нервных тканей) и биомаркерам, таким как уровни F2-изопропанов, GFAP, MAP-2, МБР, ассоциированного с микротрубочками тау-белка, нейрофиламента, продукта распада спектрина SBDP-145, транслокаторного белка, С-концевой гидролазы убиквитина, T2 релаксация МРТ и микро-ПЭТ, см. Roberts et al. (Toxicol. Sci. 2015 Dec; 148(2):332-340).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является глазная токсичность, включающая, без ограничения перечисленными, кератит, потерю зрения, эпифору, конъюнктивит, фотофобию, периорбитальный отек и отек век, блефарит и мейбомит, трихомегалию, отслоение сетчатки, окклюзию вен сетчатки. Такие токсичности могут быть обнаружены при регулярном осмотре на предмет глазных симптомов и нарушений зрения. Некоторые из них могут быть диагностированы при обычном объективном обследовании (например, конъюнктивит, блефарит), тогда как другие требуют специального офтальмологического обследования (например, отслоение сетчатки, изменение остроты зрения).

В некоторых вариантах осуществления побочным эффектом является ототоксичность (например, потеря слуха). Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по поведенческой оценке при звуковой стимуляции.

В некоторых вариантах осуществления токсичность является кожной токсичностью. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают по визуальным и сообщаемым пациентами побочным эффектам в форме красноты, зуда, боли или образования вздутий, шелушения и открытых ран (образования язв) и при специальном обследовании подвергнутых воздействию солнечного света участков, так как некоторые лекарственные средства могут вызывать светочувствительность в ответ на солнечный свет.

В некоторых вариантах осуществления токсичность является кожно-слизистой токсичностью. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. В некоторых вариантах осуществления токсичность оценивают при визуальном наблюдении, например, гиперпигментацию, изменение цвета ногтей, алопецию, отшелушивание, высыпания и афтоз полости рта (язвы) или стоматит.

В некоторых вариантах осуществления токсичность является мочеполовой токсичностью. Токсичность может быть обнаружена и измерена любым подходящим способом. Токсичность может включать неотложный позыв к мочеиспусканию, недержание, затруднение мочеиспускания, никтuriю (мочеиспускание в ночное время), гематурию (кровь в моче), дизурию (болезненное мочеиспускание), эректильную дисфункцию, инфекцию мочевого пузыря или почек или бесплодие. Эти признаки и симптомы можно наблюдать с помощью сфокусированного анамнеза, исследования мочи, измерения половых гормонов ЛГ и ФСГ, измерения эстрогена или тестостерона и рентгенологической визуализации или эндоскопов, введенных в мочевой пузырь или почки.

В дополнение к стандартным клиническим методам, описанным в настоящем документе для оценки токсичности, отмеченной у пациентов, врачам может быть известно токсическое действие конкретного лекарственного средства, и как контролировать его с учетом приема лекарственных средств в анамнезе и объективного обследования.

Введение одного или более дополнительных терапевтических средств.

Способы могут дополнительно включать введение пациенту одного или более дополнительных те-

терапевтических средств. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение пациенту по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления дополнительное фармацевтическое средство вводили или будут вводить пациенту в то время, когда пациенту вводят фармацевтическую композицию, включающую первое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию, включающую первое терапевтическое средство и по меньшей мере одно дополнительное второе терапевтическое средство, которое отличается от первого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию, включающую первое терапевтическое средство и по меньшей мере два дополнительных терапевтических средства (например, второе и третье терапевтические средства), которые отличаются от первого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят фармацевтическую композицию, включающую первое терапевтическое средство и по меньшей мере три, четыре, пять, шесть или семь дополнительных терапевтических средств, которые отличаются от первого терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят пациенту до введения фармацевтической композиции, включающей первое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят пациенту после введения фармацевтической композиции, включающей первое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическое средство вводят пациенту одновременно с введением фармацевтической композиции, включающей первое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство и фармацевтическую композицию, включающую первое терапевтическое средство, могут вводить любым способом, который подходит в терапевтических целях.

В некоторых вариантах осуществления промежуток времени между введением фармацевтической композиции, включающей первое терапевтическое средство, и дополнительного терапевтического средства может составлять меньше чем приблизительно 1 мин, приблизительно 1 мин, приблизительно 5 мин, приблизительно 10 мин, приблизительно 20 мин, приблизительно 30 мин, приблизительно 40 мин, приблизительно 50 мин, приблизительно 60 мин, приблизительно 2 ч, приблизительно 3 ч, приблизительно 4 ч, приблизительно 5 ч, приблизительно 6 ч, приблизительно 7 ч, приблизительно 8 ч, приблизительно 9 ч, приблизительно 10 ч, приблизительно 11 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 13 ч, приблизительно 14 ч, приблизительно 15 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 17 ч, приблизительно 18 ч, приблизительно 19 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 2 дня, приблизительно 3 дня, приблизительно 4 дня, приблизительно 5 дней, приблизительно 10 дней, приблизительно 15 дней, приблизительно 20 дней, приблизительно 25 дней, приблизительно 30 дней, приблизительно 35 дней, приблизительно 40 дней, приблизительно 45 дней, приблизительно 50 дней, приблизительно 55 дней или приблизительно 60 дней, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями. В некоторых вариантах осуществления промежуток времени может быть любой длительности при условии, что и первое терапевтическое средство, вводимое в качестве части фармацевтической композиции, и дополнительное терапевтическое средство присутствуют одновременно в организме пациента.

В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств включают, без ограничения перечисленными, паклитаксел, прогестерон, верапамил, циклоспорин, дексразоксан, цитарабин, циклофосфамид, фенобарбитал, фенитоин, стрептозоцин, саквинавир, этопозид, живые вакцины, пероральный живой аденовирус 4 и 7 типов, амфотерицин В дезоксихолат, бацитрацин, цидофовир, адьювантную трехвалентную вакцину против вируса гриппа, палифермин, пиридоксин, тофацитиниб, ацикловир, адефовир, амикацин, белатацепт, бендамустин, буметанид, бусульфат, капреомидин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, вакцину против холеры, колистин, дакарбазин, дефлазакорт, деносумаб, дихлорфенамид, диданозин, элвитегравир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир, этоноин, финголимод, фоскарнет, фосфенитоин, фуросемид, гентамицин, гидроксимочевину, ифосфамид, вакцину против вируса гриппа (h5n1), адьювантную вакцину против вируса гриппа (h5n1), йоверсол, канамицин, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, вакцину против менингококка группы В, метотрексат, неомицин, нитазоксанид, оспемифен, оксалиплатин, паромомицин, пентамидин, перамивир, полимиксин b, ритуксимаб, сипулейцел-Т, натрия сульфат, калия сульфат, магния сульфат, полиэтиленгликоль, стрептомицин, такролимус, тиотепа, тобрамицин, топотекан, ванкомицин, зидовудин, оксид магния, белок-связанный паклитаксел, винорелбин, витамин А, витамин Е, таксаны, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, противосудорожные средства, карбамазепин, этанерцепт, гидрохлоротиазид, идарубицин, иделалисиб, ивакафтор, аллопуринол, антитромбин ш, аргатробан, акситиниб, бивалирудин, бутабарбитал, крофелемер, дабрафениб, далтепарин, липосомальный даунорубицин, дигоксин, липосомальный доксорубицин, эноксапарин, флибансерин, фондапаринукс, гепарин, илоперидон, ломитапид, лумакафтор, вакцину против менингококка группы В, мифепристон, митотан, окрелизумаб, пентобарбитал, примидон, ритонавир, секобарбитал, сорафениб, сукцинилхолин, тинзапарин, варфарин, лепирудин, руксолитиниб, абиратерон, амиодарон, аторвастатин, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, кониваптан, кризотиниб, дарунавир, дипиридамол, дронедазон, эритромицина основание, эритромицина

этилсукцинат, эритромицина лактобионат, эритромицина стеарат, фелодипин, итраконазол, кетоконазол, лапатиниб, ледипасвир, софосбувир, лопинавир, мефлохин, нелфинавир, никардипин, нилотиниб, кверцетин, хинидин, хинин, ранолазин, велпатасвир, тамоксифен, тикагрелор, толваптан, вандетаниб, вемурафениб, даклатасвир, дилтиазем, элиглустат, элтромбопаг, элуксадолин, омбитасвир, паратапревир, осимертиниб, понатиниб, регорафениб, ролапиптант, сафинамид, эфавиренз, палифермин, атазанавир, эсикарбазепина ацетат, этравирин, фосампренавир, индинавир, типранавир, клозапин, делавердин, фосампренавир, зверобой, армодафинил, бозентан, тагамет, клобазам, дасабувир, энзалутамид, гемфиброзил, изониазид, расторопшу, модафинил, нафциллин, нефазодон, невирапин, окскарбазепин, рифабутин, рифампицин, рифапентин, сертралин, телитромицин, тетрациклин, вориконазол, апрепитант, бевацизумаб, бикалутамид, босутиниб, церитиниб, клотримазол, десипрамин, дексаметазон, флуконазол, иматиниб, норфлоксацин, лимонник, галоперидол, метронидазол, нетупитант, палоносетрон и валериану.

Снижение лекарственных взаимодействий терапевтического средства.

В некоторых вариантах осуществления, когда способ дополнительно включает введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств, терапевтическое средство в фармацевтической композиции подвергается снижению уровня лекарственного взаимодействия лекарственного средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство в фармацевтической композиции подвергается снижению уровня лекарственного взаимодействия лекарственного средства по сравнению с прямым введением такого же терапевтического средства в такой же дозе без смешивания с препаратом крови перед введением. В некоторых вариантах осуществления сниженный уровень лекарственного взаимодействия лекарственного средства позволяет применять второе терапевтическое средство, которое в ином случае было бы противопоказанным.

В качестве примера, пациенту могут вводить фармацевтическую композицию, содержащую доксорубин с верапамилом. Пациенту могут вводить фармацевтическую композицию, содержащую цисплатин с цидофовиром. Пациенту могут вводить фармацевтическую композицию, содержащую циклофосфамид с этанерцептом. Пациенту могут вводить фармацевтическую композицию, содержащую топотекан с абиратероном. Пациенту могут вводить фармацевтическую композицию, содержащую ифосфамид с ивакафтором. Пациенту могут вводить фармацевтическую композицию, содержащую иринотекан с клозапином.

Терапевтические средства - показания, дозы и побочные эффекты.

Сердечные гликозиды представляют собой класс органических соединений, которые увеличивают силу выброса сердца и уменьшают частоту его сокращений, действуя на клеточный натрий-калий АТФазный насос. Их медицинское применение предпочтительно включает лечение застойной сердечной недостаточности и аритмий сердца; однако их относительная токсичность препятствует их широкому применению.

Доксорубин или адриамицин является цитотоксическим антрациклиновым антибиотиком, выделенным из культур *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Доксорубин связывается с нуклеиновыми кислотами, по-видимому, путем специфичной интеркаляции плоского антрациклинового ядра с двойной спиралью ДНК и, таким образом, нарушает функцию ДНК. Его применяли в качестве химиотерапевтического средства для лечения онкологических заболеваний, включающих острый лимфообластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, опухоль Вильмса, нейробластома, саркомы мягких тканей и кости, карциномы молочной железы, карциномы яичника, переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря, карциномы щитовидной железы, карциномы желудка, болезни Ходжкина, злокачественной лимфомы и бронхогенной карциномы, а также мелкоклеточного гистологического типа. В некоторых вариантах осуществления доксорубин применяется для лечения рака молочной железы, рака мочевого пузыря, саркомы Капоши, лимфомы или острого лимфоцитарного лейкоза. В некоторых вариантах осуществления доксорубин, вводимый пациенту согласно способам настоящего изобретения, оказывает сопоставимый или повышенный терапевтический эффект по сравнению с другими способами введения, но с сниженным побочным эффектом или токсическим действием. Обычно доза доксорубина составляет 40-75, например 40-60 мг/м² в/в или 60-75 мг/м² в/в один раз в 21 или 28 дней при лечении рака молочной железы; 40-60 мг/м² в/в один раз в 21-28 дней при лечении нейробластома; 40-60 мг/м² в/в один раз в 21-27 дней или 60-75 мг/м² в/в один раз в 21-28 дней при болезни Ходжкина, раке яичника, опухоли Вильмса, раке желудка, остром лимфообластном лейкозе, лимфоме, остеогенной саркоме, остром миелобластном лейкозе, раке щитовидной железы, бронхогенной карциноме, саркоме мягких тканей; 9 мг/м²/день путем в/в непрерывной инфузии в дни 1-4 при множественной миеломе; 35-75 мг/м² раз в 21 день при злокачественном заболевании. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество доксорубина может составлять по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с доксорубином, включают, без ограничения перечисленными, дилатационную кардиомиопатию, застойную сер-

дечную недостаточность, тифлит, вызванную химиотерапией акральную эритему, реактивацию гепатита В и диспигментацию.

Липосомальный доксорубин представляет собой инкапсулированную в липосомах форму ПЭГилированного доксорубина, доступную в продаже как Доксил. В некоторых вариантах осуществления липосомальный доксорубин применяется для лечения саркомы Капоши. Обычно доза липосомального доксорубина составляет приблизительно 50 мг/м^2 в/в в 28 дней. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество липосомального доксорубина может составлять по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с липосомальным доксорубином, включают, без ограничения перечисленным, ладонно-подошвенную эритродизестезию (PPE), чаще известную как синдром "кисть-стопа".

Даунорубин (также дауномицин) является химиотерапевтическим средством для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления даунорубин применяется для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) и саркомы Капоши. Обычно доза даунорубина составляет приблизительно $30\text{-}45 \text{ мг/м}^2$ в/в в течение 7 дней в первом курсе и в течение 5 дней в следующем курсе. В первом курсе его вводят в день 1, 2 и 3; во втором курсе его вводят в день 1 и 2. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество даунорубина может составлять по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с даунорубином, включают, без ограничения перечисленными, алопецию, рвоту, миелосупрессию, воспаление, гибель ткани, кардиотоксичность, почечную токсичность и гепатотоксичность.

Идарубин или 4-деметоксидаунорубин является антрациклиновым противолейкозным средством. Он встраивается в ДНК и препятствует раскручиванию спирали ДНК, нарушая активность фермента топоизомеразы II. В некоторых вариантах осуществления идарубин применяется для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) и саркомы Капоши. Обычно доза идарубина составляет приблизительно 12 мг/м^2 в/в в день за 10-15 мин в течение 3 дней. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество идарубина может составлять по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мг/кг или больше. Побочные эффекты, связанные с даунорубином, включают, без ограничения перечисленным, рвоту, воспаление слизистой оболочки, диарею, миокардиальную токсичность, почечную токсичность и гепатотоксичность.

Цисплатин, или цисплатин, является алкилирующим средством, которое может применяться в качестве химиотерапевтического средства для лечения онкологических заболеваний, включающих, без ограничения перечисленными, распространенный рак мочевого пузыря, метастатический рак яичника и метастатический рак яичка, рак яичка, яичника, мочевого пузыря, головы и шеи, пищевода, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого, молочной железы, шейки матки, желудка и предстательной железы, лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы, нейробластома, саркомы, множественную миелому, меланому и мезотелиому. Цисплатин может нарушать репликацию ДНК и, таким образом, ингибировать синтез ДНК. Он может нарушать функцию ДНК путем ковалентного связывания с основаниями ДНК и также может вызывать внутрипочечное сшивание ДНК и образование разрывов. Цисплатин может иметь элиминационный период полувыведения от приблизительно 24 ч до 47 дней. В некоторых вариантах осуществления цисплатин применяется для лечения рака яичка, рака яичника, рака шейки матки, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака пищевода, рака легкого, мезотелиомы, опухолей головного мозга или нейробластомы, помимо прочего. В некоторых вариантах осуществления цисплатин, вводимый пациенту согласно способам настоящего изобретения, оказывает сопоставимый или повышенный терапевтический эффект по сравнению с другими способами введения, но со сниженными побочными эффектами или токсичностью. Обычно доза цисплатина составляет от приблизительно 20 до 300 мг/м^2 , например, 20 мг/м^2 /день в/в в 5-дневном курсе при метастатических опухолях яичка; $50\text{-}70 \text{ мг/м}^2$ в/в в курсе длительностью 3-4 недели при раке мочевого пузыря; $75\text{-}100 \text{ мг/м}^2$ в/в в курсе длительностью 4 недели или $90\text{-}270 \text{ мг/м}^2$ внутривенно при метастатическом раке яичника; $75\text{-}100 \text{ мг/м}^2$ в/в раз в 4 недели при использовании с циклофосфамидом. Способы настоящего изобрете-

ния могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество цисплатина может составлять по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с цисплатином, включают, без ограничения перечисленными, супрессию костного мозга, повреждение нервов (нейротоксичность), проблемы со слухом (ототоксичность), заболевания почек (нефротоксичность), тошноту и рвоту, нарушение электролитного баланса, онемение, затруднения при ходьбе, аллергические реакции, гемолитическую анемию и болезнь сердца (кардиотоксичность).

Карбоплатин (например, параплатин) представляет собой противоопухолевое соединение на основе платины, которое может применяться для лечения рака. Без ограничения теорией, механизмы действия карбоплатина подобны цисплатину. В некоторых вариантах осуществления карбоплатин применяется для лечения рака яичника, рака легкого, рака головы и шеи, рака головного мозга или нейробластомы, помимо прочего. Обычно доза составляет 150-600 мг/м² путем внутривенной инъекции, такой как 300 мг/м² при раке яичника, 200 мг/м² при раке шейки матки за 21-дневный курс; доза составляет 175 мг/м² один раз в неделю в течение 4 недель при лечении опухоли головного мозга. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество карбоплатина может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с карбоплатином, включают, без ограничения перечисленными, миелосупрессию (например, снижение количества клеток крови), нарушение электролитного баланса, тошноту, аллергические реакции и повышенный риск развития других онкологических заболеваний.

Оксалиплатин (например, элоксатин) является противоопухолевым соединением на основе платины, которое может применяться для лечения рака. Без ограничения теорией, механизмы действия оксалиплатина состоят в ненаправленных цитотоксических эффектах. Как и в случае с другими соединениями платины, его цитотоксичность, как полагают, обусловлена ингибированием синтеза ДНК в клетках. В частности, оксалиплатин формирует как межцепочечные, так и внутрицепочечные сшивки в ДНК, которые препятствуют репликации и транскрипции ДНК, вызывая гибель клеток. В некоторых вариантах осуществления оксалиплатин применяется для лечения рака толстой и прямой кишки, помимо прочего. Обычно доза составляет 75-85 мг/м² в/в, вводимые путем инфузии в течение 2 ч. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество оксалиплатина может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с оксалиплатином, включают, без ограничения перечисленными, нейротоксичность (например, вызванную химиотерапией периферическую нейропатию), нефротоксичность, усталость, тошноту, рвоту или диарею, нейтропению (например, снижение количества клеток крови), ототоксичность (например, потерю слуха), экстравазацию (например, повреждение соединительных тканей), гипокалиемию (например, пониженный уровень калия в крови), длительную икоту и рабдомиолиз.

Паклитаксел (т.е. Таксол) известен как антимитотическое средство, растительный алкалоид, таксан или средство антимицротубулиновое средство, которое может применяться для лечения рака молочной железы, яичника, шейки матки, поджелудочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, легкого, желудка и злокачественных опухолей головы и шеи, саркомы Капоши и меланомы. Без ограничения теорией, паклитаксел оказывает действие путем нарушения функций структур микротрубочек в процессе клеточного деления и, таким образом, вызывает нарушения структуры митотического веретена, сегрегации хромосом и деления клеток. Обычно доза при раке яичника составляет приблизительно 100-200 мг/м² в/в, например 175 мг/м² в/в за 3 ч раз в 3 недели или 135 мг/м² в/в за 24 ч раз в 3 недели; доза при раке молочной железы составляет 175 мг/м² в/в за 3 ч; доза при немелкоклеточном раке легкого составляет 135 мг/м² в/в за 3 ч раз в 3 недели или 100 мг/м² в/в за 3 ч раз в 2 недели; доза при раке поджелудочной железы составляет 125 мг/м² в/в с гемцитабином. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество паклитаксела может составлять по

меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с паклитакселом, включают, без ограничения перечисленными, алопецию, миелосупрессию (например, супрессию костного мозга), онемение, аллергические реакции, боли в мышцах, диарею, кардиотоксичность (например, проблемы с сердцем), повышенный риск инфекции и легочную токсичность (например, воспаление легких).

Циклофосфамид или цитофосфан, является алкилирующим средством, которое может применяться для лечения рака, такого как рак головного мозга, нейробластома, лейкоз, неходжкинская лимфома, рак молочной железы и аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит. Метаболиты циклофосфамида, которые включают, без ограничения, фосфорамидный иприт, нарушают рост злокачественной клетки, сшивая ДНК опухолевой клетки, что приводит к апоптозу. Циклофосфамид также может обладать иммуномодулирующими свойствами. Без ограничения теорией, циклофосфамид может индуцировать факторы роста Т-клеток. Время элиминации лекарственного средства может изменяться в пределах 3-12 ч. Обычно доза циклофосфамида составляет приблизительно 100-2000 мг/м², например, 40-50 мг/кг (400-1800 мг/м²), деленные на 2-5 дней, и может быть введена повторно с интервалами 2-4 недели, или 60-120 мг/м² (1-2,5 мг/кг/день) в/в для непрерывной ежедневной терапии; 400-1000 мг/м² п/о, разделенные на 4-5 дней для прерывистой терапии с интервалами; или 50-100 мг/м²/день или 1-5 мг/кг/день п/о для непрерывной ежедневной терапии; доза для нефротического синдрома составляет 2-3 мг/кг/день в течение до 12 недель; доза при неходжкинской лимфоме составляет 600-1500 мг/м² в/в с другим противоопухолевым средством; доза при раке молочной железы составляет 600 мг/м² в/в с другим противоопухолевым средством; доза при ювенильном идиопатическом артрите составляет 10 мг/кг в/в раз в 2 недели; доза для волчаночного нефрита составляет 500-1000 мг/м² в/в раз в 2 недели в количестве 6 доз, плюс кортикостероиды. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество циклофосфамида может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с циклофосфамидом, включают, без ограничения перечисленными, лейкопению, потерю аппетита, рвоту, алопецию, кровотечение из мочевого пузыря, повышенный риск развития рака, бесплодие, аллергические реакции и легочный фиброз.

Топотекан может быть отнесен к классу ингибиторов топоизомеразы и применяется в качестве химиотерапевтического средства для лечения рака яичника, рака шейки матки и мелкоклеточной карциномы легкого. Топотекан может быть получен из камптотецина, экстракта камптотеки остроколючной *Camptotheca acuminata*, и связывается с топоизомеразой I, вызывая образование двухцепочечных разрывов в ДНК. Время элиминации лекарственного средства может изменяться в пределах от 2 до 3 ч. Обычно доза при раке яичника составляет приблизительно 0,5-2 мг/м² в/в, например 1,5 мг/м² в/в за 30 мин, один раз в день в течение 5 дней подряд; доза при раке шейки матки составляет 0,75 мг/м² в/в за 30 мин в дни 1, 2 и 3 каждого 21-дневного курса; доза при мелкоклеточном раке легкого составляет 1,5 мг/м² в/в за 30 мин, один раз в день в течение 4 дней подряд 21-дневного курса. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество топотекана может составлять по меньшей мере приблизительно 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с топотеканом, включают, без ограничения перечисленным, миелосупрессию (например, нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению), диарею, тошноту, рвоту, стоматит, запор, восприимчивость к инфекциям и астению.

Ифосфамид представляет собой оксазафосфинанильное химиотерапевтическое средство для лечения рака яичка, саркомы мягких тканей, остеосаркомы, рака мочевого пузыря, мелкоклеточного рака легкого, рака шейки матки, лимфомы и рака яичника. Ифосфамид может быть отнесен к классу алкилирующих средств и является членом семейства лекарственных средств производных азотистого иприта. Механизмы действия ифосфамида могут включать, без ограничения перечисленным, нарушение дупликации ДНК и сшивание цепей ДНК, которые приводят к ингибированию синтеза ДНК и белка. Время элиминации ифосфамида может изменяться в пределах от 7 до 15 ч, в зависимости от уровня доз. Обычно доза составляет приблизительно 0,5-1,5 мг/м²/день в/в инфузии за 30 мин в дни 1-5 раз в 3-4 недели, или 2 г/м²/день в/в инфузии в дни 1-3, или 5 г/м² за 24 ч при продолжении в/в инфузии в комбинации с другими противоопухолевыми соединениями. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие

же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ифосфамида может составлять по меньшей мере приблизительно 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с ифосфамидом, включают, без ограничения перечисленными, алопецию, рвоту, кровь в моче, инфекции, заболевания почек, миелосупрессию, сниженный уровень сознания.

Иринотекан является ингибитором топоизомеразы, который может применяться для лечения рака толстой и прямой кишки, рака поджелудочной железы, рака яичника и мелкоклеточного рака легкого. Иринотекан связывается с топоизомеразой I, вызывая образование двухцепочечных разрывов в ДНК и ингибируя репликацию и транскрипцию ДНК. В альтернативном варианте, перед связыванием с топоизомеразой I, иринотекан может сначала подвергаться гидролизу с образованием SN-38, активного метаболита иринотекана. Период полувыведения иринотекана может изменяться в пределах от 6 до 12 ч. Обычно доза составляет приблизительно 100-500 мг/м² в/в, например 125 мг/м² в/в инфузию за 90 мин в дни 1, 8, 15, 22, с последующим перерывом на 2 недели, и затем повтор, или 350 мг/м² в/в инфузию за 30-90 мин раз в 3 недели. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество иринотекана может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с иринотеканом, включают, без ограничения перечисленным, диарею, рвоту, миелосупрессию (лейкопению и эритроцитопению), алопецию, одышку, лихорадку, образование тромбов, воспаление толстой кишки и аллергические реакции.

Этопозид или этопозид является химиотерапевтическим средством. Состояния, которые можно лечить этопозидом, включают, без ограничения перечисленными, рак яичка, рак легкого, лимфому, лейкоз, нейробластома и рак яичника. Обычно доза этопозидом составляет приблизительно 50-100 мг/м² в/в в день 1 до дня 5 или 100 мг/м² один раз в день в дни 1, 3 и 5 при раке яичка; 35 мг/м² в/в один раз в день в течение 4 дней до 50 мг/м² в/в один раз в день в течение 5 дней. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество этопозидом может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с этопозидом, включают, без ограничения перечисленным, миелосупрессию (пониженное количество кровяных клеток), рвоту, потерю аппетита, диарею, алопецию, лихорадку, аллергические реакции и пониженное артериальное давление.

Тенипозид (например, вумон) является химиотерапевтическим средством, применяемым при лечении острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ) у детей, лимфомы Ходжкина, некоторых опухолей головного мозга и других типов рака. Обычно доза тенипозидом составляет приблизительно 100-300 мг/м² в/в для пациентов, имеющих острый лимфоцитарный лейкоз, или приблизительно 30 мг/м²/день в течение 10 дней, 50-100 мг/м² один раз в неделю или 60-70 мг/м²/день один раз в неделю у пациентов с неходжкинской лимфомой. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать тенипозид в концентрации по меньшей мере приблизительно 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с тенипозидом, включают, без ограничения перечисленным, миелосупрессию, желудочно-кишечную токсичность, аллергические реакции, гипотензию и обратимую алопецию.

Митоксантрон (например, митозантрон, новантрон) представляет собой антрацендионовое противоопухолевое соединение, которое является ингибитором топоизомеразы II типа. В некоторых вариантах осуществления митоксантрон применяется для лечения метастатического рака молочной железы, острого миелоидного лейкоза, рецидива острого лимфоцитарного лейкоза, рака предстательной железы, рассеянного склероза (РС) и неходжкинской лимфомы. Он нарушает синтез ДНК и репарацию ДНК как в здоровых клетках, так и в раковых клетках путем интеркаляции между основаниями ДНК. Обычно доза митоксантрона составляет приблизительно 12-14 мг/м² путем в/в инфузии раз в 3 месяца. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в на-

стоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может содержать митоксантрон в концентрации по меньшей мере приблизительно 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с митоксантроном, включают, без ограничения перечисленными, тошноту, рвоту, алопецию, нарушения функции сердца, иммунодепрессию и кардиотоксичность.

Дигоксин относится к семейству сердечных гликозидов. Он был выделен из наперстянки, *Digitalis lanata*. Это лекарственное средство применяют для лечения различных заболеваний сердца, таких как фибрилляция предсердий, трепетание предсердий и сердечная недостаточность. Основным механизмом действия дигоксина включает ингибирование натрий-калий аденозинтрифосфатазы (Na⁺/K⁺ АТФазы), главным образом в миокарде. Такое ингибирование вызывает повышение внутриклеточных уровней натрия, которое приводит к снижению активности натрий-кальциевого обменника, который обычно импортирует три внеклеточных иона натрия в клетку и транспортирует один внутриклеточный ион кальция из клетки. Неактивное состояние этого обменника вызывает повышение внутриклеточной концентрации кальция, доступного сократительным белкам. Повышение внутриклеточного кальция вызывает удлинение фазы 4 и фазы 0 потенциал действия сердечной мышцы, что приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений. Обычно доза при схеме быстрой дигитализации составляет 8-12 мкг/кг в/в или 10-15 мкг/кг п/о (первоначально вводят 50%; затем можно осторожно вводить 1/4 нагрузочной дозы раз в 6-8 ч два раза); поддерживающая доза составляет приблизительно 3,4-5,1 мг/кг/день или 0,125-0,5 мг/день п/о, или 0,1-0,4 мг раз в день в/в или в/м; и доза при сердечной недостаточности составляет 0,125-0,25 мг раз в день п/о или в/в. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество дигоксина может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 11 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 12 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 13 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 14 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 15 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 16 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 17 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 18 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 19 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 20 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 21 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 22 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 23 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 24 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 25 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 26 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 27 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 28 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 29 мкг/кг, по меньшей мере приблизительно 30 мкг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с дигоксином, включают, без ограничения перечисленными, увеличение груди, потерю аппетита, тошноту, нарушения зрения, спутанность сознания и аритмию сердца.

Ванкомицин применяется для лечения бактериальных инфекций, таких как инфекции кожи, инфекции циркулирующей крови, эндокардит, инфекция костей и суставов, тяжелый колит, вызванный *Clostridium difficile*, и менингит, вызванный метициллин-резистентным *S. aureus*. Ванкомицин считают терапией последней линии для лечения сепсиса и нижних дыхательных путей, кожи и инфекций кости, вызванных грамположительными бактериями. Данные по чувствительности к минимальным подавляющим концентрациям для нескольких клинически значимых бактерий включают от 0,25 до 4,0 мкг/мл для *Staphylococcus aureus*, от 1 до 138 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентного или MRSA) и от ≤0,12 до 6,25 мкг/мл для *Staphylococcus epidermidis*. Рекомендуемая минимальная остаточная концентрация составляет приблизительно 10-15 или 15-20 мг/л. Обычно доза при псевдомембранозном колите или стафилококковом энтероколите составляет приблизительно 125 мг раз в 6 ч п/о в течение 10 дней или 0,5-2 г/день п/о, разделенные на введения раз в 6-8 ч в течение 7-10 дней; доза при эндокардите составляет приблизительно 500 мг в/в раз в 6 ч или 1 г в/в раз в 12 ч; доза для желудочно-кишечных и мочеполовых процедур составляет приблизительно 1 г в/в путем медленной инфузии в течение 1 ч и не должна превышать 120 мг в/в или в/м за <30 мин до начала процедуры; доза для хирургической профилактики составляет приблизительно 15 мг/кг в/в за 1-2 ч. Обычно рекомендуемое пиковое значение составляет 18-26 мг/л, и значение минимальной остаточной концентрации составляет приблизительно 5-10 мг/л. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ванкомицина может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 11 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 12 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 13 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 14 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 15 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 16 мг/кг,

по меньшей мере приблизительно 17 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 18 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 19 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 21 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 22 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 23 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 24 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 25 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 26 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 27 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 28 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 29 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с ванкомицином, включают, без ограничения перечисленным, местную боль, тромбофлебит, аллергические реакции, ототоксичность (потерю слуха), нефротоксичность (повреждение почек), пониженное артериальное давление, миелосупрессию, анафилаксию, токсический эпидермальный некролиз, многоформную эритему, синдром красного кожа, суперинфекцию, тромбоцитопению, нейтропению, лейкопению, шум в ушах, головокружение и/или ототоксичность, DRESS-синдром, тромбоцитопению и геморрагию с багровыми петехиальными кровоизлияниями, экхимозы и влажную пурпуру.

Имипенем (например, примаксин) предстает собой внутривенным β -лактамный антибиотик, представитель класса антибиотиков карбапенемов. Карбапенемы обладают высокой устойчивостью к ферментам β -лактамазам, вырабатываемым многими грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной резистентностью, и, таким образом, играют важную роль при лечении инфекций, которые не поддаются лечению другими антибиотиками. Имипенем действует как противомикробное средство путем ингибирования синтеза клеточной стенки различных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Спектр бактерий, чувствительных к имипенему, включает *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Actinomyces odontolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides uniformis* и *Clostridium perfringens*. У *Acinetobacter baumannii*, некоторые виды *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis* и *Enterococcus faecalis* развилась устойчивость к имипенему в различной степени. Имипенем также может применяться для лечения сепсиса, инфекций брюшной полости, осложненных инфекций мочевыводящих путей, пневмонии, инфекций циркулирующей крови. Обычно доза составляет приблизительно 200-1000 мг в/в, например, для нижних дыхательных путей, кожи/кожных структур и гинекологических инфекций доза составляет приблизительно 500-750 мг в/в раз в 12 ч; доза для внутрибрюшных инфекций составляет приблизительно 250-500 мг в/в раз в 6 ч; доза для инфекций составляет приблизительно 500 мг в/в раз в 6 ч; доза для инфекций мочевыводящих путей составляет приблизительно 250-500 мг в/в раз в 6 ч; доза для легких инфекций составляет приблизительно 250-500 мг в/в раз в 6-8 ч; доза для умеренных инфекций составляет от приблизительно 500 мг до 1 г в/в раз в 6-8 ч, и доза для тяжелых инфекций составляет от приблизительно 500 мг до 1 г раз в 6 ч, и не должна превышать 50 мг/кг/день или 4 г/день. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество имипенема может составлять по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 12 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 13 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 14 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 15 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 16 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 17 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 18 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 19 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 21 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 22 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 23 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 24 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 25 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 26 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 27 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 28 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 29 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 35 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 40 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 45 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 50 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 55 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 60 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 65 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 70 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 75 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 80 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с имипенемом, включают, без ограничения перечисленным, тошноту, рвоту, аллергические реакции и судороги (при высоких дозах).

Гемцитабин (доступный в продаже под наименованием Гемзар) является нуклеозидным ингибитором метаболизма. Он показан при лечении рака яичника, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы. Обычно доза составляет 250-2000 мг/м² в/в. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических

явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество доксорубина может составлять по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 12 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 13 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 14 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 15 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 16 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 17 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 18 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 19 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 21 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 22 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 23 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 24 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 25 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 26 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 27 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 28 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 29 мг/кг, по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 35 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 40 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 45 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 50 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 55 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 60 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 65 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 70 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 75 мг/кг, наименьшее количество приблизительно 80 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с гемцитабином, включают, без ограничения перечисленными, гриппоподобные симптомы, лихорадку, усталость, (легкую) тошноту, рвоту, плохой аппетит, кожную сыпь и низкое содержание форменных элементов крови.

Эрлотиниб (доступный в продаже под наименованием Тарцева), является ингибитором EGFR. Он показан для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и рака поджелудочной железы. Обычно доза составляет 25-150 мг/день. Способы настоящего изобретения могут позволить применять более высокие дозы, чем обычные дозы, описанные в настоящем документе, или применять такие же дозы, но с меньшим уровнем побочных эффектов/токсических явлений. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество доксорубина может составлять по меньшей мере приблизительно 1, 1,5, 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50 мг/кг или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. Побочные эффекты, связанные с эрлотинибом, включают, без ограничения перечисленным, тошноту, диспепсические явления, рвоту, потерю аппетита, потерю веса, диарею, язвы в полости рта и сухость кожи.

Способы ослабления лекарственных взаимодействий

Настоящее изобретение может предоставить способы ослабления взаимодействия первого лекарственного средства (например, первого терапевтического средства) и второго лекарственного средства (например, второго терапевтического средства) у пациента. Как описано в настоящем документе, взаимодействия лекарственных средств или лекарственные взаимодействия могут относиться к изменению воздействия лекарственного средства или фармацевтической композиции на пациента, когда фармацевтическая композиция применяется вместе со вторым лекарственным средством или второй фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления взаимодействия могут происходить, когда в организме пациента одновременно присутствуют более двух лекарственных средств, независимо от времени между введениями двух или более лекарственных средств, и, таким образом, они взаимодействуют друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления, как описано в настоящем документе, "ослабляющие взаимодействия" лекарственных средств относятся к действиям, которые приводят к уменьшению или предотвращению каких-либо типов взаимодействий между двумя или более лекарственными средствами или уменьшению гиперчувствительности, токсичности или нежелательных эффектов, которые вызваны взаимодействиями двух или более лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления взаимодействия могут включать, без ограничения перечисленными, синергические или антагонистические взаимодействия. В качестве примеров, ослабление взаимодействий лекарственных средств может происходить по меньшей мере по одному из следующих сценариев: уменьшение и/или предотвращение физических взаимодействий лекарственных средств, уменьшение и/или предотвращение фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств, уменьшение и/или предотвращение гиперчувствительности, вызванной совместным присутствием лекарственных средств, уменьшение и/или предотвращение токсического действия, вызванного совместным присутствием лекарственных средств, или уменьшение и/или предотвращение антагонистических взаимодействий лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления эффекты ослабленных взаимодействий могут проявляться в отсроченной, уменьшенной или усиленной абсорбцией любой фармацевтической композиции, и, таким образом, ослабляется или усиливается действие одного или обоих терапевтических средств или обеих фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления ослабленные взаимодействия могут влиять на транспорт или распределение терапевтических средств или фармацевтических компози-

ций. В некоторых вариантах осуществления такие эффекты взаимодействий могут присутствовать между лекарственным средством и пищевым продуктом, включая травы. В некоторых вариантах осуществления такие эффекты взаимодействий могут присутствовать между лекарственным средством и витамином.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может ослаблять взаимодействия лекарственных средств в организме пациента путем введения пациенту фармацевтической композиции, содержащей первое терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективные количества первого терапевтического средства, которое смешивают с препаратами крови в течение некоторого периода времени (т.е. времени инкубирования). В некоторых вариантах осуществления смеси первого терапевтического средства и препаратов крови после инкубирования могут вводить пациенту парентерально. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение является внутривенным введением.

В некоторых вариантах осуществления пациенту могут вводить, по меньшей мере, второе лекарственное средство (например, второе терапевтическое средство). В некоторых вариантах осуществления второе лекарственное средство могут вводить пациенту до введения фармацевтических композиций согласно изобретению. В некоторых вариантах осуществления второе лекарственное средство могут вводить пациенту после введения фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления второе лекарственное средство могут вводить пациенту одновременно с введением фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические средства и фармацевтические композиции могут вводить любыми способами, которые подходят для терапевтических целей. В некоторых вариантах осуществления введение и первого лекарственного средства, и второго лекарственного средства напрямую может вызывать лекарственное взаимодействие. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие препарат крови и первое лекарственное средство, при введении со вторым лекарственным средством могут снижать возникновение побочных эффектов. В некоторых вариантах осуществления побочные эффекты могут быть вызваны лекарственными взаимодействиями.

В некоторых вариантах осуществления промежуток времени для инкубирования препарата крови и первого лекарственного средства может иметь любую подходящую длительность, чтобы первое лекарственное средство хорошо смешалось с препаратом крови каким-либо образом. В некоторых вариантах осуществления продолжительность промежутка времени изменяется от 1 мин до 4 ч, от 10 мин до 3 ч, от 20 мин до 2 ч, от 30 мин до 1 ч, от 5 мин до 3 ч, от 15 мин до 4 ч, от 25 мин до 3 ч, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями. В некоторых вариантах осуществления промежуток времени составляет приблизительно 20 мин.

В некоторых вариантах осуществления пациент, как описано в настоящем документе, может иметь рак. В некоторых вариантах осуществления рак может включать, без ограничения, рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, холангиокарциному, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак легкого, рак печени, меланому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки, рак желудка, рак яичка, рак матки, саркому Капоши, лейкоз, лимфому и острый лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления пациента может иметь микробную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает серповидно-клеточной анемией, легочной гипертензией или ишемическим состоянием.

В некоторых вариантах осуществления снижение лекарственных взаимодействий может позволить вводить более высокое терапевтически эффективное количество терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективные количества могут быть выше по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 600%, по меньшей мере на 700%, по меньшей мере на 800%, по меньшей мере на 900%, по меньшей мере на 1000% или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, чем вводимое количество терапевтических средств без инкубирования с препаратами крови.

В некоторых вариантах осуществления первое терапевтическое средство в фармацевтических композициях настоящего изобретения может участвовать в лекарственных взаимодействиях со вторым терапевтическим средством, как раскрыто в настоящем документе. В качестве примеров, доксорубин может взаимодействовать с верапамилом, когда оба лекарственных средства параллельно находятся в организме пациента, при этом может развиваться острая токсичность доксорубина, которая приводит к более высокому уровню и тяжести дегенеративных изменений миокарда. Доксорубин может взаимодействовать с циклоспорином, когда оба лекарственных средства параллельно находятся в организме пациента, что может привести к увеличению AUC (площади под кривой) как доксорубина, так и доксорубинола, главного токсичного метаболита доксорубина, и, таким образом, может развиваться глубокая и длительная гематоксичность по сравнению с доксорубином в случае его отдельного введения. Паклитаксел может взаимодействовать с противосудорожными средствами и вызывать индукцию фермента

цитохрома р450, что приводит к снижению стационарных концентраций паклитаксела в плазме.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с доксорубицином, включают, без ограничения перечисленными, паклитаксел, прогестерон, верапамил, циклоспорин, дексразоксан, цитарабин, циклофосфамид, фенобарбитал, фенитоин, стрептозоцин, саквинавир, этопозид и живые вакцины.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество доксорубицина может составлять от по меньшей мере приблизительно 1,3 до по меньшей мере приблизительно 50 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 1,5 до по меньшей мере приблизительно 45 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 2,0 до по меньшей мере приблизительно 40 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 2,5 до по меньшей мере приблизительно 35 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 3,0 до по меньшей мере приблизительно 30 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 3,5 до по меньшей мере приблизительно 25 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 4,5 до по меньшей мере приблизительно 20 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 5,5 до по меньшей мере приблизительно 15 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 7,5 до по меньшей мере приблизительно 10 мг/м², по меньшей мере приблизительно 15 мг/м², по меньшей мере приблизительно 20 мг/м², по меньшей мере приблизительно 30 мг/м², по меньшей мере приблизительно 40 мг/м², по меньшей мере приблизительно 50 мг/м², по меньшей мере приблизительно 60 мг/м², по меньшей мере приблизительно 70 мг/м², по меньшей мере приблизительно 80 мг/м², по меньшей мере приблизительно 90 мг/м², по меньшей мере приблизительно 100 мг/м² или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу.

В некоторых вариантах осуществления нежелательные эффекты, вызванные лекарственными взаимодействиями между доксорубицином и фармацевтическими средствами, могут быть кардиотоксичностью, нейтропенией, тромбоцитопенией, дегенеративными изменениями в миокарде, гемотоксичностью, более низкой частотой ответа опухоли на терапию, некротическим колитом, воспалением слепой кишки, кровавым стулом, инфекциями, геморрагическим циститом и острым миелоидным лейкозом. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с доксорубицином, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, тромбоцитами или цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с доксорубицином, являются смесью эритроцитарной массы.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с цисплатином, включают, без ограничения перечисленным, пероральный живой аденовирус 4 и 7 типов, аденовирус 2 типа и 5 типа, амфотерицин В дезоксихолат, бацитрацин, цидофовир, адьювантную трехвалентную вакцину против вируса гриппа, палифермин, пиридоксин, тофацитиниб, ацикловир, адефовир, амикацин, белатацепт, бендамустин, буметанид, бусульфан, капреомицин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, вакцину против холеры, циклофосфамид, циклоспорин, колистин, дакарбазин, дефлазакогорт, деносумаб, дихлорфенамид, диданозин, элвитегравир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир, этозоин, финголомод, фоскарнет, фосфенитоин, фуросемид, гентамицин, гидроксимочевину, ифосфамид, вакцину против вируса гриппа (h5n1), адьювантную вакцину против вируса гриппа (h5n1), йоверсол, канамицин, ломустин, мехлорэтамин, мелфалан, вакцину против менингококка группы В, метотрексат, неомицин, нитазоксанид, оспемифен, оксалиплатин, паромомицин, пентамидин, перамивир, полимиксин b, пиридоксин, ритуксимаб, сипулейсел-Т, натрия сульфат, калия сульфат, магния сульфат, полиэтиленгликоль, стрептомицин, стрептозоцин, такролимус, тиотепа, тобрамицин, топотекан, ванкомицин, зидовудин, оксид магния, белок-связанный паклитаксел, винорелбин, витамин А, витамин Е, таксаны, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин и противосудорожные средства.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество цисплатина может составлять от по меньшей мере приблизительно 20 до по меньшей мере приблизительно 120 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 25 до по меньшей мере приблизительно 110 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 30 до по меньшей мере приблизительно 100 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 35 до по меньшей мере приблизительно 95 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 40 до по меньшей мере приблизительно 90 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 45 до по меньшей мере приблизительно 85 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 50 до по меньшей мере приблизительно 80 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 55 до по меньшей мере приблизительно 75 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 60 до по меньшей мере приблизительно 70 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 35 до по меньшей мере приблизительно 100 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 45 до по меньшей мере приблизительно 110 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 65 до по меньшей мере приблизительно 120 мг/м², по меньшей мере приблизительно 200 мг/м², по меньшей мере приблизительно 300 мг/м², по меньшей мере приблизительно 400 мг/м², по меньшей мере приблизительно 500 мг/м², по меньшей мере приблизительно 600 мг/м², по меньшей мере приблизительно 700 мг/м², по меньшей мере приблизительно 800 мг/м², по меньшей мере приблизительно 900 мг/м², по меньшей мере

приблизительно 1000 мг/м² или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. В некоторых вариантах осуществления нежелательные эффекты, вызванные лекарственными взаимодействиями между цисплатином и фармацевтическими средствами, могут быть нефротоксичностью и ототоксичностью. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с цисплатином, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, тромбоцитами или цельной кровью.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с паклитаксолом, включают, без ограничения перечисленным, таксаны, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, противосудорожные средства, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество доксорубина может составлять от по меньшей мере приблизительно 50 до по меньшей мере приблизительно 175 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 60 до по меньшей мере приблизительно 160 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 70 до по меньшей мере приблизительно 150 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 80 до по меньшей мере приблизительно 140 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 90 до по меньшей мере приблизительно 130 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 100 до по меньшей мере приблизительно 120 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 55 до по меньшей мере приблизительно 130 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 75 до по меньшей мере приблизительно 115 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 95 до по меньшей мере приблизительно 175 мг/м², по меньшей мере приблизительно 200 мг/м², по меньшей мере приблизительно 300 мг/м², по меньшей мере приблизительно 400 мг/м², по меньшей мере приблизительно 500 мг/м², по меньшей мере приблизительно 600 мг/м², по меньшей мере приблизительно 700 мг/м², по меньшей мере приблизительно 800 мг/м², по меньшей мере приблизительно 900 мг/м², по меньшей мере приблизительно 1000 мг/м² или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу.

В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с паклитаксолом, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, тромбоцитами или цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с паклитаксолом, являются тромбоцитами.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с циклофосфамидом, включают, без ограничения перечисленными, пероральный живой аденовирус 4 и 7 типов, карбамазепин, этанерцепт, гидрохлоротиазид, идарубицин, идеалалисид, адьювантную трехвалентную вакцину против вируса гриппа, ивакафтор, палифермин, тофацитиниб, аллопуринол, антитромбин iii, аргатробан, акситиниб, белатацепт, бендамустин, бивалирудин, бутабарбитал, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, вакцина против холеры, цисплатин, крофелемер, дабрафениб, дакарбизин, далтепарин, даунорубицин липосомальный, дигоксин, липосомальный доксорубицин, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир, эноксапарин, финголимод, флибансерин, фондапаринукс, гепарин, гидроксимочевину, ифосфамид, илоперидон, вакцину против вируса гриппа (h5n1), вакцину против вируса гриппа (h5n1), адьювантную, ломитапид, ломустин, лумакафтор/ивакафтор, мехлорэтамин, мелфалан, вакцину против менингококка группы B, мифепристон, митотан, окрелизумаб, оксалиплатин, пентобарбитал, фенобарбитал, примидон, ритонавир, секобарбитал, сипулейцел-Т, сорафениб, стрептозоцин, сукцинилхолин, тиотепа, тинзапарин, варфарин, лепирудин и руксолитиниб.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество циклофосфамида может составлять по меньшей мере приблизительно 1 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 2 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере 3 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 4 мг/кг массы тела в день или по меньшей мере приблизительно 5 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 10 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 15 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 20 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 25 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 30 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 35 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 40 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 45 мг/кг массы тела в день, по меньшей мере приблизительно 50 мг/кг массы тела в день, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с циклофосфамидом, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, тромбоцитами или цельной кровью.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с топотеканом, включают, без ограничения перечисленным, абиратерон, пероральный живой аденовирус 4 и 7 типов, амиодарон, аторвастатин, азитромицин, каптоприл, карведилол, кларитромицин, кобицистат, кониваптан, кризотиниб, циклоспорин, дарунавир, дипиридамола, дронедазон, эритромицина основание, эритромицина этилсукцинат, эритромицина лактобионат, эритромицина стеарат, фелодипин, трехвалентную вакцину против вируса гриппа, адьювантную, итраконазол, ивакафтор, кетоконазол, лапатиниб, ледипасвир/софосбувир, ломитапид, лопинавир, мефлохин, нелфинавир, никардипин, нилотиниб, кварцетин, хинидин, хинин, ранолазин, ритонавир, саквинавир, софосбувир/велпатасвир, такролимус, тамоксифен,

тикагрелор, толваптан, вандетаниб, вемурафениб, верапамил, белатацепт, вакцину против холеры, цисплатин, даклатасвир, деносумаб, дилтиазем, элиглулат, элтромбопаг, элуksадолин, финголиmod, гидроксимочевину, вакцину против менингококка группы В, омбитасвир/паратепревир/ритонавир, осимертиниб, понатиниб, регорафениб, ролапиптант, сафинамид, сипулейцел-Т, витамин А, витамин D и витамин E.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество топотекана может составлять от по меньшей мере приблизительно 0,75 до по меньшей мере приблизительно 1,5 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 1 до по меньшей мере приблизительно 1,3 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 0,9 до по меньшей мере приблизительно 1,1 мг/м², от по меньшей мере приблизительно 0,8 до по меньшей мере приблизительно 1 мг/м², по меньшей мере приблизительно 5 мг/м², по меньшей мере приблизительно 10 мг/м², по меньшей мере приблизительно 15 мг/м², по меньшей мере приблизительно 20 мг/м², по меньшей мере приблизительно 25 мг/м², по меньшей мере приблизительно 30 мг/м², включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с цисплатином, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, тромбоцитами или цельной кровью.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с ифосфамидом, включают, без ограничения перечисленным, пероральный живой аденовирус 4 и 7 типов, бацитрацин, эфавиренз, иделалисид, адьювантную трехвалентную вакцину против вируса гриппа, ивакафтор, палифермин, тофацитиниб, атазанавир, акситиниб, белатацепт, бендамустин, бусульфид, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, вакцину против холеры, цисплатин, кризотиниб, циклофосфамид, дабрафениб, дакарбазин, дарунавир, деносумаб, дихлорфенамид, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир, эсликарбазепина ацетат, этравирин, финголиmod, флибансерин, фосампренавир, гидроксимочевину, илоперидон, индинавир, вакцину против вируса гриппа (h5n1), вакцину против вируса гриппа (h5n1), адьювантную, ломитапид, ломустин, лопинавир, лумакафтор/ивакафтор, мехлорэтамин, мелфалан, вакцину против менингококка группы В, митотан, нелфинавир, оксалиплатин, паклитаксел, белок-связанный паклитаксел, перамивир, ритонавир, саквинавир, сипулейцел-Т, стрептозоцин, тиотепа, типранавир, руксолитиниб, витамин А, витамин D и витамин E.

В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ифосфамида может составлять по меньшей мере приблизительно 0,5 мг/м², по меньшей мере приблизительно 1 мг/м², по меньшей мере приблизительно 1,5 мг/м², по меньшей мере приблизительно 2,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 3,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 4,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 5,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 6,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 7,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 8,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 9,0 мг/м², по меньшей мере приблизительно 10 мг/м², по меньшей мере приблизительно 15 мг/м², включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, на внутривенную дозу. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество топотекана составляет по меньшей мере приблизительно 1,2 г/м² на внутривенную дозу. В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с ифосфамидом, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, тромбоцитами или цельной кровью.

В некоторых вариантах осуществления средства, которые могут взаимодействовать с иринотеканом, включают, без ограничения перечисленным, клозапин, кониваптан, дарунавир, делавердин, фосампренавир, индинавир, итраконазол, лопинавир, ритонавир, зверобой, аденовирус 4 и 7 типов, живой, пероральный, армодафинил, атазанавир, бозентан, карбамазепин, тагамет, кларитромицин, клобазам, кризотиниб, дасабувир, эфавиренз, элиглулат, энзалутамид, эритромицина основание, эритромицина этилсукцинат, эритромицина лактобионат, эсликарбазепина ацетат, этравирин, фосфенитоин, гемфиброзил, иделалисид, индинавир, трехвалентную вакцину против вируса гриппа, адьювантную, изониазид, ивакафтор, кетоконазол, расторопшу, митотан, модафинил, нафциллин, нефазодон, нелфинавир, невирапин, омбитасвир/паратепревир/ритонавир и дасабувир, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, позаконазол, примидон, рифабутин, рифампицин, рифапентин, ритонавир, саквинавир, сертралин, зверобой, телитромицин, тетрациклин, типранавир, верапамил, вориконазол, необходим тщательный контроль (54), амиодарон, апрепитант, аторвастатин, бевацизумаб, бикалутамид, босутиниб, церитиниб, вакцину против холеры, клотримазол, кризотиниб, циклоспорин, дабрафениб, даклатасвир, деносумаб, десипрамин, дексаметазон, дихлорфенамид, дилтиазем, дронедазон, элуksадолин, элвитегравир/кобицистат/эмтрицитабин/тенофовир, эритромицина основание, эритромицина этилсукцинат, эритромицина лактобионат, эритромицина стеарат, финголиmod, флуконазол, гидроксимочевину, иматиниб, кетоконазол, лапатиниб, ломитапид, лумакафтор/ивакафтор, вакцину против менингококка группы В, мифепристон, никардипин, нилотиниб, норфлоксацин, омбитасвир/паратепревир/ритонавир, осимертиниб, пентобарбитал, понатиниб, ранолазин, регорафениб, рифампицин, ролапиптант, сафинамид, лимонник, сипулейцел-Т, софосбувир/велпатасвир, сорафениб, такролимус, вемурафениб, верапамил, незначительно (7), галоперидол, илоперидон, метронидазол, нетугиптант/палоносетрон, валериана, витамин А и витамин E.

В некоторых вариантах осуществления препараты крови, которые инкубируют с иринотеканом, могут быть эритроцитами, смесью эритроцитарной массы, плазмой, тромбоцитами или цельной кровью.

В некоторых вариантах осуществления настоящие способы уменьшения лекарственных взаимодействий могут оказывать хемопротективное действие. В некоторых вариантах осуществления "хемопротекция" может относиться к способности снижения или защиты нормальных тканей от нежелательных эффектов противоопухолевых средств. В некоторых вариантах осуществления хемопротекция может относиться к снижению нежелательных эффектов у пациента, которому ввели противоопухолевое средство, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400% или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, по сравнению с пациентом в обычных обстоятельствах.

В некоторых вариантах осуществления настоящие способы уменьшения лекарственных взаимодействий могут оказывать радиопротективные эффекты. В некоторых вариантах осуществления "радиопротекция" может относиться к способностям снижения или защиты нормальных тканей от нежелательного воздействия противоопухолевых лучевых терапий. В некоторых вариантах осуществления радиопротекция может относиться к уменьшению нежелательных эффектов у пациента, подвергнутого лучевой терапии, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400% или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, по сравнению с пациентом в обычных обстоятельствах.

В некоторых вариантах осуществления настоящие способы уменьшения лекарственных взаимодействий могут оказывать радиохемопротективные эффекты. В некоторых вариантах осуществления "радиохемопротекция" может относиться к способности снижения или защиты нормальных тканей от нежелательного воздействия комбинации химиотерапии и лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления радиохемопротекция может относиться к снижению нежелательных эффектов у пациента, подвергнутого химиотерапии и лучевой терапии, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400% или больше, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, по сравнению с пациентом в обычных обстоятельствах.

II. Примеры фармацевтических композиций для введения.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, аналог нуклеозида, ингибитор EGFR или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, аналог нуклеозида или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство, алкилирующее средство, аналог нуклеозида или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, противоопухолевое соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимитотическое средство или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая препарат крови и одно или более терапевтических средств, где терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы, оксазафосфинанильное противоопухолевое средство, нитроарильное противоопухолевое средство, средство с тиолреактивной функциональной группой, модулятор оксида азота, соединение на основе платины, акриламид, акрилонитрил, бис-(4-фторбензил)трисульфид, сердечный гликозид, антимиотическое средство, алкилирующее средство или противомикробное средство.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, изготовленная в форме для парентерального введения, включающая (i) препарат крови и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из антрациклинового противоопухолевого средства, ингибитора топоизомеразы, оксазафосфинанильного противоопухолевого средства, нитроарильного противоопухолевого средства, галогеналифатического алкилирующего средства, нитроэфирного соединения, платинаорганического соединения, цисплатина, нитропруссиды натрия, акриламида, акрилонитрила, бис-(4-фторбензил)трисульфида, ингибитора фосфодиэстеразы, сердечного гликозида и противомаларийного средства.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая:

- a) цельную кровь в количестве по меньшей мере 60% об./об. композиции;
- b) по меньшей мере одно терапевтическое средство (описанное в настоящем документе) в количестве по меньшей мере 10 мкг/мл в фармацевтической композиции;
- c) антикоагулянт.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть охарактеризованы на основе класса препарата крови, класса терапевтического средства и других признаков. Например, в некоторых вариантах осуществления, препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови представляет собой смесь эритроцитарной массы. В некоторых вариантах осуществления препарат крови представляет собой цельную кровь. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аутологичной цельной кровью. В некоторых вариантах осуществления цельная кровь является аллогеной цельной кровью.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает один или более типов клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает одно или более из нейтрофилов, базофилов, эозинофилов или дендритных клеток. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает любую применимую комбинацию типов клеток. В качестве примеров, в некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и тромбоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроциты и лейкоциты. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает эритроцитарную массу, лейкоциты и тромбоциты.

В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает плазму. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из лейкотромбоцитарного слоя. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает или состоит из обогащенной тромбоцитами плазмы.

В некоторых вариантах осуществления ни один компонент в препарате крови (например, эритроциты) не модифицирован. Модификации препарата крови включают, без ограничения перечисленным, генно-инженерно модифицированную экспрессию мишень-связывающего средства или добавление молекулярного маркера, слитой молекулы, фоточувствительного средства, положительного маркера, распознающей мишень молекулы или аптамера антитета; или манипуляции с клетками посредством электропорации, конъюгирования, эндоцитоза и/или гипоосмотического диализа. В некоторых вариантах осуществления препарат крови включает клетки эритроцитов, причем клетки эритроцитов не подвергались манипуляции, выбранной из группы, состоящей из генетической модификации, электропорации, конъюгирования через биотин, конъюгирования с проникающим в клетку пептидом, конъюгирования с гемоглобином, осмотического импульса с использованием диметилсульфоксида, эндоцитоза и гипотонического предварительного набухания, гипотонического разведения и гипоосмотического диализа.

Примерные признаки фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции могут быть охарактеризованы согласно, например, классу терапевтического средства, антикоагулянта, концентрации терапевтического средства, количества цельной крови и других признаков, описанных в настоящем документе.

Класс терапевтического средства.

Фармацевтические композиции могут быть охарактеризованы классом терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является антрациклиновое противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновым противоопухолевым средством является доксорубин, даунорубин, идарубин, липосомальный доксорубин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновое противоопухолевое средство включает доксорубин. В некоторых вариантах осуществления антрациклиновое противоопухолевое средство включает эпирубин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим

средством является ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы является иринотекан, топотекан, эпопозид, тенипозид, митоксантрон или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает топотекан. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы включает иринотекан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является оксазафосфинанильное противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления оксазафосфинанильным противоопухолевым средством является ифосфамид, циклофосфамид, трофосфамид или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления оксазафосфинанильное противоопухолевое средство включает ифосфамид. В некоторых вариантах осуществления оксазафосфинанильным противоопухолевым средством является циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является нитроарильное противоопухолевое средство. В некоторых вариантах осуществления нитроарильное противоопухолевое средство включает инипариб или 2,4,6-тринитротолуол. В некоторых вариантах осуществления нитроарильное противоопухолевое средство включает инипариб. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является средство с тиолреактивной функциональной группой, которое является галогеналифатическим алкилирующим средством. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является галогеналифатическое алкилирующее средство. В некоторых вариантах осуществления галогеналифатическое алкилирующее средство включает 3-бромпируват, 2-иодацетамид, 2-бромацетамид, иодуксуную кислоту или бромуксуную кислоту. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является нитроэфирное соединение. В некоторых вариантах осуществления нитроэфирное соединение включает нитроглицерин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является платинаорганическое соединение. В некоторых вариантах осуществления платинаорганическое соединение включает карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является цисплатин, нитропруссид натрия, акриламид, акрилонитрил или бис-(4-фторбензил)трисульфид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор фосфодиэстеразы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор фосфодиэстеразы включает аванафил, лоденафил, мироденафил, силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил или запринаст. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является сердечный гликозид (например, дигоксин или дигитоксин). В некоторых вариантах осуществления сердечным гликозидом является дигоксин, дигитоксин, убаин или олеандрин.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор EGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитором EGFR является эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, вандетаниб, нератиниб или осимертиниб. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является аналог нуклеозида. В некоторых вариантах осуществления аналогом нуклеозида является гемцитабин, диданозин, видарабин, цитарабин, эмтрицитабин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ацикловир, энтекавир, идосуридин, трифлуридин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является средство с тиолреактивной функциональной группой. В некоторых вариантах осуществления средство с тиолреактивной функциональной группой выбрано из группы, состоящей из 3-бромпирувата, 2-иодацетамида, 2-бромацетамида, хлоруксунной кислоты, иодуксунной кислоты, хлорацетамида, бромуксунной кислоты, малеимида, винилпиридина, дисульфида, пиридилдисульфида, изоцианата и изотиоцианата. В некоторых вариантах осуществления средство с тиолреактивной функциональной группой выбрано из группы, состоящей из малеимида, винилпиридина, дисульфида, пиридилдисульфида, изоцианата и изотиоцианата. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является антимитотическое средство. В некоторых вариантах осуществления антимитотическим средством является паклитаксел.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является модулятор оксида азота. В некоторых вариантах осуществления модулятором оксида азота является нитроглицерин, нитропруссид, диэтиламин/NO, диэтилентриамин/NO, амилнитрит, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат, никорандил, нитроаспирины, S-нитрозо-НПВС, ингибитор фосфодиэстеразы, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, статины или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является модулятор оксида азота, который является нитроэфирным соединением. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является модулятор оксида азота, который является ингибитором фосфодиэстеразы. В некоторых вариантах осуществления модулятором оксида азота является нитроглицерин, нитропруссид натрия или ингибитор фосфодиэстеразы.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является противоопухолевое соединение на основе платины. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины является цисплатин, недаплатин, триплатина тетранитрат, фенантриплатин, пикоплатин, сатраплатин, карбоплатин, оксалиплатин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины является цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, недаплатин или их любая комбинация. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины включает карбоплатин. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевым соединением на основе платины включает оксалиплатин.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ингибитор топоизомеразы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы является ингибитором топоизомеразы I типа. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы I типа является иринотекан или топотекан. В некоторых вариантах осуществления ингибитор топоизомеразы является ингибитором топоизомеразы II типа. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы II типа является антрациклин, этопозид, тенипозид или митоксантрон. В некоторых вариантах осуществления ингибитором топоизомеразы II типа является этопозид, тенипозид или митоксантрон.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является доксорубин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является адриамицин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является цисплатин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является паклитаксел. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является циклофосфамид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является топотекан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является ифосфамид. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является иринотекан. В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является дигоксин.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическим средством является противомикробное средство. В некоторых вариантах осуществления противомикробным средством является антибиотик, противовирусное средство, противогрибковое средство или инсектицидное средство. В некоторых вариантах осуществления противомикробным средством является антибиотик. В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является ванкомицин. В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является имипенем. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является противовирусным средством. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является противогрибковым средством. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является инсектицидным средством. В некоторых вариантах осуществления противомикробное средство является противомаларийным средством. В некоторых вариантах осуществления противомаларийным средством является артемизинин, артезунат, хинин, хинидин, гидроксихлорохин, примахин, лумефантрин, атоваквон, дапсон, прогуанил, хлорохин, сульфадоксин-периметамин, мефлохин, пиперахин или амодиахин. В некоторых вариантах осуществления противомаларийным средством является артемизинин. В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство предназначено для лечения сепсиса (например, имипенем).

В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является аминогликозид; амикацин; гентамицин; канамицин; неомицин; нетилмицин; стрептомицин; тобрамицин; ансамицин; гелданамицин; гербицидин; карбацефем; лоракарбеф; карбапенем; эртапенем; дорипенем; имипенем/циластатин; меропенем; цефалоспорин; цефадроксил; цефазолин; цефалотин или цефалотин; цефалексин; цефаклор; цефамандол; цефокситин; цефпрозил; цефуроксим; цефиксим; цефдинир; цефдиторен; цефоперазон; цефотаксим; цефподоксим; цефтазидим; цефтибутен; цефтизоксим; цефтриаксон; цефепим; цефтобипрол; гликопептид; тейкопланин; ванкомицин; макролиды; азитромицин; кларитромицин; диритромицин; эритромицин; рокситромицин; троландомицин; телитромицин; спектиномицин; монобактам; азтреонам; пенициллины; амоксициллин; ампициллин; азлоциллин; карбенициллин; клоксациллин; диклоксациллин; флуклоксациллин; мезлоциллин; метициллин; нафциллин; оксациллин; пенициллин, пиперациллин, тикарциллин; бацитрацин; колистин; полимиксин В; хинолон; ципрофлоксацин; эноксацин; гатифлоксацин; левофлоксацин; ломефлоксацин; моксифлоксацин; норфлоксацин; офлоксацин; тровафлоксацин; сульфонамид; мафенид; пронтозил; сульфациетамид; сульфаметизол; сульфаниламид; сульфасалазин; сульфизоксазол; триметоприм; триметоприм-сульфаметоксазол (котримоксазол) (TMP-SMX); тетрациклин; демеклоциклин; доксициклин; миноциклин; окситетрациклин; тетрациклин; арсфенамин; хлорамфеникол; клиндамицин; линкомицин; этамбутол; фосфомицин; фузидовая кислота; фуразолидон; изониазид; линезолид; метронидазол; мупироцин; нитрофурантоин; платенсимицин; пиразинамид; квинупристин/дальфопристин; рифампин или рифампицин; тинидазол; или дапсон.

В некоторых вариантах осуществления антибиотиком является аклациномицин А, ацикловир, акломид, амантадин, амикацина сульфат, амоксициллин/клавуланат, ампролиум, арбекацин, атоваквон, авермектин, имуран, азитромицин, азтреонам, бакампициллин-НСI, арсфенамин, бамбермицин, биалафос, блеомицина сульфат, антагонист брадикинина, карбэдокс, карбарзон, карбенициллин инданил, карбоплатин, карминомицин, клавулановая кислота, хлорамфеникол, клофазимин, клопидол, клотримазол, колестиметат натрия, колестина сульфат, циклофосфамид, циклосерин, циклоспорин, цитарабин, дактиномицин, даунорубин-НСI, липосомальный даунорубин, демеклоциклин-НСI, доцетаксел, доксорубин-НСI, эфротромицин, эпирубин, этамбутол-НСI, этионамид, этопозид, фамцикловир, фломоксеф, флоксациллин, пероральный флуконазол, флуцитозин, флударабина фосфат, фторурацил, флуритромицин, флувастатин, фоскарнет натрия, фосфомицин, фуразолидон, ганцикловир натрия, гентамицина сульфат, гозерелина ацетат, грамицидин, галофугинон НВг, гигромицин В, идарубин-НСI, идоксуридин ифосфамид, индинавир, линкомицин, этамбутол, фосфомицин, фузидовая кислота, фуразолидон, изониазид, линезолид, метронидазол, мезлоциллин натрия, миконазол, мибемектин, мильбемицины, миноциклин, миокамицин, митомицин С, митоган, митоксантрон-НСI, монензин натрия, мупироцин, на-

фциллин, налидиксовая кислота, наразин, натамицин, неомицина сульфат, невирапин, никарбазин, никлозамид, низин, нитрофуразон, нитромид, норфлоксацин, новобиоцин натрия, нистатин, олеандомицин, омепразол, оксиконазола нитрат, окситетрациклин, мупироцин, нитрофурантоин, паклитаксел, пентамидин изетионат, пентостатин, фосфинотрицин, пликамицин, правастинамицин, пирантела гартрат, пиразинамид, платенсимицин, пиразинамид, квинупристин/дальфопристин, рифампицин (рифампин в США), рибавирин, сульфаметоксазол, сульфанилан, сульфатиазол, сультамициллин, такролимус (FK506), таксобактам, тенипозид, тербинафин-НCl, тиabendазол, тиамфеникол, тиогуанин, тиотепа, тиамулин Н-фумарат, тикарциллин динатрия, толнафат, топотекан, триметрексата глюкуроонат, тролеандомицин, тилозина фосфат, тинидазол, урамустин, валациклоvir-НCl, ванкомицин-НCl, видарабен, винбластина сульфат, винкристина сульфат, винорелбина гартрат, вирджиниамицин, залцитабин, зидовудин или антибиотики, описанные в публикациях Strohl (Biotechnology of antibiotics, Informa Health Care, 1997, ISBN 0824798678, 9780824798673), Laskin et al. (Antibiotics, CRC Press, 1982, ISBN 0849372046, 9780849372049), Nash (Antibiotics, Academic Press, 1975, ISBN 0121819434, 9780121819439) и патентах США №5998581, 6166012, 6218138, 6218368, 6224864, 6224891, 6287813, 6316033, 6331540, 6333305, 6337410, 6350738, 6352983, 6379651, 6380172, 6380245, 6380356, 6391851, 6399086, 6410059, 6437119, 6458776, 6462025, 6475522, 6486148, 6514962, 6518243, 6537985, 6544502, 6544555, 6551591, 6552020, 6565882, 6569830, 6586393, 6596338, 6599885, 6610328, 6623757, 6623758, 6623931, 6627222, 6630135, 6632453, 6638532, 6653469, 6663890, 6663891, 6667042, 6667057, 6669842, 6669948, 6716962, 6723341, 6727232, 6730320, 6747012, 6750038, 6750199, 6767718, 6767904, 6780616, 6780639, 6784204, 6784283, 6787568, 6821959, 6858584, 6861230, 6875752, 6913764, 6914045, 6921810, 6930092, 6942993, 6964860, 6974585, 6982247, 6991807, 7008663, 7018996, 7026288, 7030093, 7049097, 7067483, 7078195, 7078377, 7109190, 7115576, 7115753, 7122204, 7122514, 7138487, 7169756, 7202339, 7205412, 7211417, 7244712, 7271147, 7271154, 7273723, 7307057, 7385101, 7396527, 7407654, 7419781, 7485294, 7544364, 7569677 или RE39743.

В некоторых вариантах осуществления противовирусным средством является тиосемикарбазон; метисазон; нуклеозид и/или нуклеотид; ациклоvir; идоксуридин; видарабин; рибавирин; ганциклоvir; фамциклоvir; валациклоvir; цидофовир; пенциклоvir; валганциклоvir; бривудин; рибавирин, циклические амины; римантадин; тромантадин; производное фосфоновой кислоты; фоскарнет; фосфонет; ингибитор протеазы; саквинавир; индинавир; ритонавир; нелфинавир; ампренавир; лопинавир; фосампренавир; атазанавир; типранавир; нуклеозидный и нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы; зидовудин; диданозин; залцитабин; ставудин; ламивудин; абакавир; тенофовир дизопроксил, адефовир дипивоксил; эмтрицитабин; энтекавир; ингибитор обратной транскриптазы нуклеозида; невирапин; делавердин; эфавиренз; ингибитор нейраминидазы; занамивир; осельтамивир; мороксидин; инозин пранобекс; плеконарил; или энфувиртид.

В некоторых вариантах осуществления противогрибковым средством является аллиламин; тербинафин; антиметаболит; флуцитозин; азол; флюконазол; итраконазол; кетоконазол; равуконазол; позаконазол; вориконазол; ингибитор синтеза глюканов; каспофунгин; микафунгин; анидулафунгин; полиены; амфотерицин В; липидный комплекс амфотерицина В (ABLC); коллоидная дисперсия амфотерицина В (ABCD); липосомальный амфотерицин В (L-AMB); липосомальный нистатин; или гризеофульвин.

В некоторых вариантах осуществления инсектицидным средством является эфлорнитин; фуразолидон; меларсопрол; метронидазол; орнидазол; сульфат паромомицин; пентамидин; периметамин; тинидазол; противомаларийное средство; хинин; хлорохин; амодиахин; периметамин; сульфадоксин; прогуанил; мефлохин; галофантрин; примахин; артемизинин и его производные; доксициклин; клиндамицин; бензнидазол; нифуртимокс; противогельминтное средство; альбендазол; диэтилкарбамазин; мебендазол; никлозамид; ивермектин; сурамин; тиabendазол; пирантела памоат; левамизол; семейство пиперазина; празиквантел; триклабендазол; октадецепептид; или эмодаксид.

Антикоагулянт.

Фармацевтическая композиция может быть охарактеризована согласно классу и/или количеству антикоагулянта. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антикоагулянт включает одно или более из гепарина и цитратной соли. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве, изменяющемся в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве, изменяющемся в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 10% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве, изменяющемся в пределах от приблизительно 2 до приблизительно 8% вес./вес. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по существу состоит из препарата крови, терапевтического средства и антикоагулянта.

Регулятор осмоляльности и/или вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция может быть охарактеризована согласно классу и/или количеству регулятора осмоляльности. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит регулятор осмоляльности для повышения осмоляльности. В некоторых вариантах осуществления регулятором осмоляльности является хлорид натрия.

Фармацевтическая композиция может быть охарактеризована согласно классу и/или количеству вспомогательного вещества. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вспомогательным веществом является N-метил-2-пирролидон, диметилацетамид, диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин, мочеви́на, вода, пропиленгликоль, этанол, Cremophor EL, Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, d-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, полисорбат 20, полисорбат 80, Solutol HS 15, сорбитана моноолеат, полоксамер 407, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767 и сложные моно- и диэфиры жирных кислот и ПЭГ 300, 400 или 1750, глицерилмоноолеат, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, мятное масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмоядрового масла, пчелиный воск, d-альфа-токоферол, олеиновая кислота, среднецепочечные моно- и диглицериды, гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилглицерин, L-альфа-димиристоилфосфатидилхолин и/или L-альфа-димиристоилфосфатидилглицерин.

Концентрация терапевтического средства в фармацевтической композиции Фармацевтическая композиция может быть охарактеризована согласно концентрации терапевтического средства в фармацевтической композиции. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 20 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 150 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 1 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 0,5 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 10 до приблизительно 250 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 20 до приблизительно 200 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 200 до приблизительно 750 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 200 до приблизительно 400 мкг/мл, от приблизительно 400 до приблизительно 600 мкг/мл, от приблизительно 500 до приблизительно 700 мкг/мл или от приблизительно 600 до приблизительно 700 мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтическое средство в концентрации в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 10 мкг/мл, от приблизительно 10 до приблизительно 50 мкг/мл, от приблизительно 50 до приблизительно 100 мкг/мл, от приблизительно 100 до приблизительно 200 мкг/мл, от 200 до приблизительно 400 мкг/мл, от приблизительно 400 до приблизительно 600 мкг/мл, от приблизительно 500 до приблизительно 700 мкг/мл, от приблизительно 600 до приблизительно 700 мкг/мл, от приблизительно 700 до приблизительно 900 мкг/мл, от приблизительно 900 до приблизительно 1100 мкг/мл, от приблизительно 1100 до приблизительно 1500 мкг/мл, от приблизительно 1500 до приблизительно 2000 мкг/мл или от приблизительно 2000 до приблизительно 2500 мкг/мл.

Концентрация терапевтического средства может зависеть от выбора терапевтического средства. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, когда фармацевтическая композиция включает терапевтическое средство, которое является топотеканом или иринотеканом, фармацевтическая композиция может содержать терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 0,1 мкг/мл, по меньшей мере 0,5 мкг/мл, по меньшей мере 1 мкг/мл, по меньшей мере 1,5 мкг/мл, по меньшей мере 2 мкг/мл, по меньшей мере 2,5 мкг/мл, по меньшей мере 3 мкг/мл, по меньшей мере 3,5 мкг/мл, по меньшей мере 4 мкг/мл, по меньшей мере 4,5 мкг/мл, по меньшей мере 5 мкг/мл, по меньшей мере 5,5 мкг/мл, по меньшей мере 6 мкг/мл, по меньшей мере 6,5 мкг/мл, по меньшей мере 7 мкг/мл, по меньшей мере 7,5 мкг/мл, по меньшей мере 8 мкг/мл, по меньшей мере 8,5 мкг/мл, по меньшей мере 9 мкг/мл, по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 60 мкг/мл, по меньшей мере 70 мкг/мл, по меньшей мере 80 мкг/мл, по меньшей мере 90 мкг/мл, по меньшей мере 100 мкг/мл, по меньшей мере 110 мкг/мл,

имеющей объем в пределах от приблизительно 50 до приблизительно 200 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму стандартной дозы, имеющей объем в пределах от приблизительно 75 до приблизительно 150 мл. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму стандартной дозы, имеющей объем в пределах от приблизительно 90 до приблизительно 140 мл.

Общие положения.

Терапевтические способы, описанные выше, могут быть распространены на лечение дополнительных заболеваний. Например, в некоторых вариантах осуществления терапевтический способ может быть направлен на лечение (i) заболевания, включающего активность макрофагов (например, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium leprae*), (ii) заболевания, включающего активность моноцитов, (iii) заболевания, выбранного из лепры, вируса Зика, *Coxiella burnetti*, Ку-лихорадки и ВИЧ, или (iv) сердечной недостаточности.

В настоящем документе описаны различные аспекты и варианты осуществления изобретения. В заявке на патент конкретно предусмотрены все комбинации аспектов и вариантов осуществления.

III. Наборы для медицинского применения.

В другом аспекте изобретения предложен набор для введения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Набор включает (i) терапевтическое средство, описанное в настоящем документе, и (ii) инструкции по применению в соответствии со способом, описанным в настоящем документе.

IV. Определения и общие аспекты.

Для облегчения понимания настоящего изобретения некоторые термины и фразы определены ниже.

Термины в единственном и множественном числе при использовании в настоящем документе означают "один или более" и включают множественное число, если это не противоречит контексту.

Термин "и/или" используется в настоящем описании в значении "и" или "или", если не указано иное.

Следует понимать, что выражение "по меньшей мере один из" индивидуально включает каждый из перечисленных после выражения объектов и различные комбинации двух или более из перечисленных объектов, если из контекста и применения не следует иное. Выражение "и/или" в сочетании с тремя или более из перечисленных объектов следует понимать как имеющее такое же значение, если из контекста не следует иное.

Использование термина "включает", "включающий", "имеет", "имеющий", "содержит" или "содержащий", включая их грамматические эквиваленты, следует понимать как открытое и неограничивающее, например, не исключающее дополнительные неуказанные элементы или этапы, если иное прямо не указано или не следует из контекста.

При использовании в настоящем документе термин "пациент" относится к организмам, подлежащим лечению способами настоящего изобретения. Такие организмы предпочтительно являются млекопитающими (например, мышевидными грызунами, обезьянами, лошадьми, коровами, свиньями, псовыми, кошачьими и т.п.) и более предпочтительно людьми. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек педиатрического профиля.

При использовании в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству соединения (например, соединения настоящего изобретения), которое является достаточным для получения полезных или требуемых результатов. Эффективное количество могут вводить в одном или более введениях, нанесениях или дозах, при этом оно не должно быть ограничено конкретной композицией или путем введения.

При использовании в настоящем документе термин "лечение" включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модулирование, облегчение или устранение, который приводит к улучшению состояния, уменьшению тяжести заболевания, нарушения и т.п. или облегчению их симптома.

При использовании в настоящем документе термины "облегчает" и "облегчение" относятся к уменьшению тяжести состояния, такому как уменьшение тяжести, например, по меньшей мере на 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95%.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтическая композиция" относится к комбинации действующего вещества с носителем, инертным или активным, что делает композицию особенно подходящей для диагностического или терапевтического применения *in vivo* или *ex vivo*.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к любому стандартному фармацевтическому носителю, такому как фосфатно-солевой буферный раствор, вода, эмульсии (например, такие как эмульсии типа масло/вода или вода/масло) и различные типы смачивающих веществ. Композиции также могут включать стабилизаторы и консерванты. В отношении примеров носителей, стабилизаторов и вспомогательных веществ см., например, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к любой фармацевтически приемлемой соли (например, кислоты или основания) соединения настоящего изобретения, которая при введении субъекту способна давать соединение настоящего изобретения или

его активный метаболит или остаток. Как известно специалистам в данной области, "соли" соединений настоящего изобретения могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований. Примеры кислот включают, без ограничения перечисленным, соляную, бромоводородную, серную, азотную, хлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфовую, винную, уксусную, лимонную, метансульфовую, этансульфовую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфовую, бензолсульфовую кислоту и т.п. Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя и не являются фармацевтически приемлемыми солями, могут использоваться при получении солей, применяемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений согласно изобретению и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты.

Примеры оснований включают, без ограничения перечисленными, гидроксиды щелочных металлов (например, натрия), гидроксиды щелочноземельных металлов (например, магния), аммиак и соединения формулы NW_3 , где W представляет собой C_{1-4} алкил, и т.п.

Примеры солей включают, без ограничения перечисленными: ацетат, адипат, альгинат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоционат, тозилат, ундеканоат и т.п. Другие примеры солей включают анионы соединений настоящего изобретения в сочетании с подходящим катионом, таким как Na^+ , NH_4^+ и NW_4^+ (где W представляет собой C_{1-4} алкильную группу), и т.п.

Для терапевтического применения соли соединений настоящего изобретения рассматриваются как фармацевтически приемлемые. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения.

Термин "приблизительно" при использовании в настоящем документе, если он относится к измеряемому значению (например, весу, времени и дозе), предназначен для включения таких вариаций, как ± 10 , ± 5 , ± 1 или $\pm 0,1\%$ от указанного значения.

Препараты согласно настоящему изобретению могут вводить, например, перорально или парентерально. Фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" при использовании в настоящем документе означают способы введения, отличные от энтерального введения и наружного применения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенные, внутримышечные, внутриартериальные, интратекальные, внутрикапсулярные, внутриглазные, внутрисердечные, внутрикожные, внутрибрюшинные, транстрахеальные, подкожные, субкутикулярные, внутрисуставные, субкапсулярные, субарахноидальные, интраспинальные и внутригрудинные инъекции и инфузии.

Фразы "системное введение", "вводимый системно", "периферическое введение" и "вводимый периферически" при использовании в настоящем документе означают введение соединения, лекарственного средства или другого материала непосредственно в центральную нервную систему таким образом, что он поступает в системный кровоток пациента и в результате подвергается метаболизму и другим подобным процессам, например подкожное введение.

Эти соединения могут вводить людям и другим животным для терапии любым подходящим путем введения, в том числе перорально, назально, например, в виде спрея, ректально, вагинально, парентерально, интракостерально и наружно, в форме порошков, мазей или капель, в том числе буккально и подъязычно.

Фактические уровни дозировки действующих веществ в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению можно регулировать таким образом, чтобы получить количество действующего вещества, которое является эффективным для получения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсических явлений у пациента.

Выборный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, в том числе от активности конкретного применяемого соединения согласно настоящему изобретению или его сложного эфира, соли или амида, пути введения, времени введения, скорости выведения или метаболизма конкретного применяемого соединения, скорости и степени абсорбции, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, применяемых в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и анамнеза пациента, проходящего лечение, а также от подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начинать введение доз соединений согласно изобретению, применяемых в фармацевтической композиции, с более низких уровней, чем требуется для достижения нужного терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут требуемый эффект.

В большинстве случаев подходящая суточная доза соединения согласно изобретению будет таким количеством соединения, которое является наименьшей дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно зависит от факторов, описанных выше. Предпочтительно

соединения вводят в количестве от приблизительно 0,01 до приблизительно 200 мг/кг, более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мг/кг, еще более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 50 мг/кг. При введении соединений, описанных в настоящем документе, совместно с другим средством (например, в качестве сенсibiliзирующих средств), эффективное количество может быть меньше, чем при отдельном применении такого средства.

При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдозах, вводимых раздельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно в единичных лекарственных формах. Предпочтительным введением дозы является одно введение в день.

По всему тексту описания, когда композиции и наборы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты или где процессы и способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные этапы, предполагается, что дополнительно существуют композиции и наборы согласно настоящему изобретению, которые состоят по существу или состоят из перечисленных компонентов, и что существуют процессы и способы согласно настоящему изобретению, которые состоят по существу или состоят из перечисленных технологических этапов.

В документе, когда указано, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка перечисленных элементов или компонентов, следует понимать, что элемент или компонент может быть любым из перечисленных элементов или компонентов или элемент или компонент может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

Кроме того, следует понимать, что элементы и/или отличительные признаки композиции или способа, описанных в настоящем документе, могут быть объединены в комбинации различными способами без отступления от сущности и объема настоящего описания, изложенных в явной или неявной форме в настоящем документе. Например, когда приведена ссылка на конкретное соединение, то соединение может применяться в различных вариантах осуществления композиций настоящего описания и/или в способах настоящего описания, если из контекста не следует иное. Другими словами, в рамках настоящей заявки варианты осуществления были описаны и изображены таким образом, который позволяет ясно и кратко изложить заявку в письменной и графической форме, однако предполагается, и следует понимать, что варианты осуществления могут быть по-разному объединены в комбинации или разделены без отклонения от настоящих принципов и описания(й). Например, следует понимать, что все признаки, описанные и представленные в настоящем документе, могут быть применены ко всем аспектам и вариантам осуществления описания(й), представленного и описанного в настоящем документе таким образом, что в заявке на патент конкретно предусмотрены все комбинации и перестановки таких аспектов и вариантов осуществления.

Нужно понимать, что порядок этапов или порядок выполнения некоторых действий является несущественным при условии, что настоящее описание остается действующим. Кроме того, два или больше этапов или действий могут быть проведены одновременно.

Применение всех возможных примеров или примерных фраз в настоящем документе, например "такой как" или "включающий", предназначено лишь в целях лучшей иллюстрации настоящего изобретения и не накладывает ограничение на объем изобретения, если не заявлено. Ни одно выражение в описании не следует толковать как указание на то, что какой-либо незаявленный элемент является существенным для практического применения настоящего изобретения.

В различных частях настоящего описания переменные раскрыты в диапазонах. При этом конкретно предусмотрено, что описание включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких диапазонов. Например, конкретно предусмотрено, что целое число в диапазоне от 0 до 40 индивидуально раскрывает 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 и 40, и конкретно предусмотрено, что целое число в диапазоне от 1 до 20 индивидуально раскрывает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20.

Как правило, в композициях, в которых указан процент, такой процент является весовым, если не указано иное. Кроме того, если переменная не сопровождается определением, то предыдущее определение переменной имеет преимущественную силу.

Различные аспекты изобретения изложены в настоящем документе под заголовками и/или в разделах в целях ясности; однако нужно понимать, что все аспекты, варианты осуществления или признаки изобретения, описанные в одном конкретном разделе, не должны ограничиваться этим конкретным разделом, а скорее могут применяться к любому аспекту, варианту осуществления или признаку настоящего изобретения.

Примеры

Следующие примеры приведены в целях иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Изменения в них и другие применения, которые охватывают сущностью изобретения, определяемого в соответствии с объемом формулы изобретения, будут очевидны специалистам в данной области.

Пример 1. Основанная на препаратах крови доставка карбоплатина для лечения рака.

В данном примере ксенотрансплантаты человеческих клеток рака легкого A549 прививали мышам.

Мыши с ксенотрансплантатными опухолями подвергали лечению (1) плацебо (контроль, два раза в неделю), (2) карбоплатином (Карбо, 50 мг/кг, два раза в неделю), (3) 50 мг/кг карбоплатина, смешанного с цельной кровью (Кровь/Карбо, 50 мг/кг, два раза в неделю), или (4) 100 мг/кг карбоплатина, смешанного с цельной кровью (Кровь/Карбо, 100 мг/кг, два раза в неделю).

По сравнению с контролем объем опухоли был уменьшен у мышей, получавших карбоплатин и карбоплатин, смешанный с цельной кровью (50 или 100 мг/кг). Кроме того, в случае 100 мг/кг карбоплатина, смешанного с цельной кровью, наблюдали наиболее значимое уменьшение объема опухоли, см. фиг. 1.

Миелосупрессивный эффект каждого лечения также исследовали путем определения количества лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов через две или три недели после лечения. Результаты показали, что карбоплатин, смешанный с цельной кровью (50 мг/кг или 100 мг/кг), обладал сниженным или сопоставимым токсическим действием по сравнению с прямым введением карбоплатина, см. фиг. 2А, 2В, 3А, 3В, 4А и 4В. Сниженную почечную токсичность также наблюдали в случае смеси карбоплатина+крови по сравнению с одним карбоплатином в дозах 50 и 100 мг/кг согласно оценке путем измерения АМК и креатинина.

Пример 2. Основанная на препаратах крови доставка оксалиплатина для лечения рака.

В этом примере ксенотрансплантаты человеческих клеток рака толстой и прямой кишки HT-29 прививали мышам. Мыши с ксенотрансплантатными опухолями подвергали лечению (1) плацебо (контроль, один раз), (2) оксалиплатином (L-ОНР, 12 мг/кг, один раз), (3) 12 мг/кг оксалиплатина, смешанного с цельной кровью (смесь крови/L-ОНР, 12 мг/кг, один раз), или (4) 24 мг/кг оксалиплатина, смешанного с цельной кровью (Кровь/Карбо, два раза в неделю).

По сравнению с контролем объем опухоли был уменьшен у мышей, получавших оксалиплатин и оксалиплатин, смешанный с цельной кровью (12 или 24 мг/кг). Кроме того, в случае 24 мг/кг карбоплатина, смешанного с цельной кровью, наблюдали наиболее значимое уменьшение объема опухоли, см. фиг. 5.

Нефротоксичность каждого лечения также исследовали путем определения уровня креатинина в сыворотке или азота мочевины крови (АМК). Результаты показали, что оксалиплатин, смешанный с цельной кровью (12 или 24 мг/кг), обладал сниженным токсическим действием по сравнению с прямым введением оксалиплатина, см. фиг. 6А и 6В.

Пример 3. Основанная на препаратах крови доставка имипенема для лечения сепсиса.

Несмотря на лечение в США больше 200000 человек ежегодно умирают от сепсиса. Ранняя терапия во время сепсиса связана с улучшенным общим результатом лечения пациента. В этом примере продемонстрировано, что применение антибиотикотерапии при содействии основанной на применении препаратов крови доставки обеспечивает более высокую эффективность лечения и увеличение выживаемости в модели на мышах.

Модель сепсиса: у 20 мышей BALB/c (Jackson Labs; 6-8 недель) вызывали сепсис методом CLP. Коротко, мышам делали анестезию изофлураном (5% вводная анестезия и 2% поддерживающая анестезия) и подвергали лапаротомии. Слепую кишку выводили на поверхность и лигировали дистально с илеоцекальным клапаном, не вызывая кишечной непроходимости. Затем слепую кишку два раза прокалывали любой иглой калибра 21G и осторожно вытесняли стул. Наконец, брюшную полость закрывали и вводили 1 мл солевого раствора.

Животные получали имипенем (25 мг/кг) или имипенем (25 мг/кг) в смеси с кровью (100 мкл) через 6 и 12 ч CLP, после чего введение продолжали в течение 5 дней или до смерти.

Выживаемость мышей, получавших имипенем и имипенем в смеси с кровью в динамике, показана на фиг. 7 и является наиболее важным показателем активности. Результаты показали, что имипенем в смеси с кровью обеспечивал более высокую выживаемость по сравнению с прямым введением имипенема.

Результаты также показали, что мыши, получавшие имипенем в смеси с кровью, имели более низкий уровень численности живых бактерий и, следовательно, демонстрировали повышенную эффективность по сравнению с мышами, получавшими имипенем. В частности, 24-часовые образцы крови мышей с сепсисом показали значительно ($p < 0,05$) более высокий уровень численности живых бактерий в группе имипенем ($7,4 \pm 0,45 \log \text{КОЕ/мл}$, $n=8$) по сравнению с группой имипенема, смешанного с кровью ($5,7 \pm 0,24 \log \text{КОЕ/мл}$, $n=10$).

Пример 4. Основанная на препаратах крови доставка паклитаксела для лечения рака.

Цитотоксический эффект паклитаксела в смеси с кровью в отношении раковых клеток исследовали в модели опухоли *in vitro*. Человеческие клетки карциномы молочной железы MCF7 (ATCC HTB-22) и MCF7/Taxol (таксол-резистентная линия) культивировали в среде DMEM/F12 с 10% эмбриональной бычьей сывороткой в 5% CO_2 и 37°C. Культуры клеток сеяли при плотности 5×10^4 клеток на лунку и рандомизировали в три группы ($n=4$ в группе): (1) клетки, обработанные паклитакселом (Таксолом) в различных концентрациях (0-1000 нМ); (2) клетки, обработанные цельной кровью, смешанной с паклитакселом (Кровь/Таксол) в различных концентрациях (0-1000 нМ); и (3) необработанные клетки (Контроль).

Жизнеспособность клеток исследовали при использовании теста пролиферации клеток с МТТ. Через 48 ч обработки измеряли оптическую плотность каждого образца. Жизнеспособность обработанных клеток в сравнении с контрольными клетками при каждой концентрации была определена количественно и показана на фиг. 8 (клетки MCF7) и фиг. 9 (клетки MCF7/Taxol). Результаты показали, что паклитаксела в смеси с кровью обеспечивал более высокую цитотоксичность против клеток рака молочной железы по сравнению с прямой обработкой паклитаксолом в эквивалентных концентрациях.

Цитотоксический эффект паклитаксела в смеси с кровью в отношении раковых клеток также исследовали в модели на мышах *in vivo*. Самкам бестимусных мышей возрастом 6 недель (nu/nu) ортотопически имплантировали 1×10^7 клеток/мл человеческих клеток карциномы молочной железы MCF7 или MCF7/Taxol (таксол-резистентная линия) в жировую подушку молочных желез. Мышей рандомизировали в четыре группы (n=4 в группе) на основе их лечения: (1) мыши, получавшие два раза в неделю инъекцию паклитаксела (Таксола) в дозе 10 мг/кг; (2) мыши, получавшие два раза в неделю инъекцию паклитаксела (Таксола) в дозе 30 мг/кг; (3) мыши, получавшие два раза в неделю инъекцию паклитаксела в смеси с кровью (Кровь/Таксол) в дозе 10 мг паклитаксела/кг; (4) мыши, получавшие два раза в неделю инъекцию паклитаксела в смеси с кровью (Кровь/Таксол) в дозе 30 мг паклитаксела/кг; и (5) мыши, не получавшие лечения (контроль). Лечение начинали, когда опухоли достигала объема 100 мм³. Смеси паклитаксела с кровью приготавливали путем инкубирования цельной крови с паклитаксолом и антикоагулянтом (CPD) в течение 30 мин. Объем смеси паклитаксела с кровью составлял 100 мкл на инъекцию (эквивалентно приблизительно 125 мл крови у человека).

Как показано на фиг. 10 (клетки MCF7) и фиг. 12 (клетки MCF7/Taxol), в сравнении с контролем, объем опухоли был уменьшен у мышей, получавших паклитаксел и паклитаксел в смеси с цельной кровью (10 или 30 мг/кг). Результаты также показали, что инъекции смеси паклитаксела с кровью уменьшили рост опухоли в большей степени, чем прямое введение паклитаксела в эквивалентных концентрациях.

Масса тела мышей отражает токсичность лечения и общее состояние здоровья мышей. Как показано на фиг. 11 (клетки MCF7) и фиг. 13 (клетки MCF7/Taxol), мыши, получавшие инъекции смеси паклитаксела с кровью, имели более высокую массу тела, чем мыши, получавшие паклитаксел в эквивалентных концентрациях. Результаты показали, что смесь паклитаксела с кровью обладала меньшим токсическим действием у мышей по сравнению с прямым введением паклитаксела в эквивалентных концентрациях.

Примеры 5-10.

Краткая таблица с описанием примеров 5-10 приведена ниже исключительно с целью содействия при прочтении. Ничто в этой таблице не предназначено для ограничения объема примеров или описания изобретения. Цель каждого из этих клинических исследований состоит в определении, обладает ли смесь крови в сравнении с обычным внутривенным введением улучшенными показателями токсического действия без снижения эффективности в стандартных дозах. Клинические исследования покажут, что более высокие, чем стандартные, дозы смеси терапевтического средства/крови улучшают эффективность с таким же или улучшенным профилем токсичности. Первичный конечный показатель первоначальных клинических исследований состоит в демонстрации снижения токсического действия в стандартной дозе при смешивании терапевтического средства с препаратом крови перед введением пациентам по сравнению с терапевтическим средством без смешивания с препаратом крови перед введением в такой же стандартной дозе. Вторичным конечным показателем, оцениваемым в этих клинических исследованиях, является демонстрация эквивалентности эффективности смеси терапевтического средства/препарата крови по сравнению с терапевтическим средством, вводимым отдельно, в такой же дозе. В последующих клинических исследованиях первичный конечный показатель заключается в демонстрации превосходящей эффективности смеси терапевтического средства/крови в дозе, превышающей стандартную, по сравнению с терапевтическим средством, вводимым отдельно в стандартной дозе, а вторичный конечный показатель заключается в демонстрации эквивалентности токсического действия смеси терапевтического средства/крови в дозе, превышающей стандартную, и терапевтического средства, вводимого отдельно в стандартной дозе.

Пример	Показание	Контрольная группа	Группа смеси крови	Первичная гипотеза
5	Метастатический рак молочной железы	Антрациклин+циклофосфамид (АС), стандарт	АС-смесь с кровью	Превосходство на основе % кардиотоксичности Эффективность не ниже контроля
6	Метастатический рак молочной железы	АС	Смесь антрациклина с кровью+циклофосфамид, стандарт	Превосходство на основе % кардиотоксичности (вероятность отсутствия лекарственного взаимодействия) Эффективность не ниже контроля
7	Метастатический рак мочевого пузыря, метастатический рак анального канала, метастатический рак яичника и метастатический рак молочной железы	Паклитаксел в монотерапии, стандарт	Паклитаксел в монотерапии в смеси с кровью	Превосходство на основе % нежелательных явлений Эффективность не ниже контроля
8	МРЛ, рак яичника и рак головы и шеи	Цисплатин стандарт+другое средство, такое как паклитаксел или этопозид, стандарт	Цисплатин в смеси с кровью+Паклитаксел или этопозид, стандарт	Превосходство на основе % токсичности (вероятность отсутствия лекарственного взаимодействия) Эффективность не ниже контроля
9	МРЛ в терапии второй линии после неэффективного применения производного платины	Топотекан, стандарт	Топотекан в смеси с кровью	Превосходство на основе % токсичности Эффективность не ниже контроля
10	Рак яичника легкого в терапии второй линии после неэффективного применения производного платины	Топотекан, стандарт	Топотекан в смеси с кровью	Превосходство на основе % токсичности Эффективность не ниже контроля

В примерах 5-10 ниже введение, отмеченное как "стандарт", относится к прямому введению терапевтического средства, где терапевтическое средство не смешивают с препаратом крови перед введением. Кроме того, доза терапевтического средства при введении, отмеченном как "стандарт", является такой же, как стандартная доза, обычно применяемая врачами, например, доза, одобренная FDA.

Пример 5. Лечение рака молочной железы с применением антрациклина + циклофосфамида (стандарт) в сравнении с антрациклином+циклофосфамидом в смеси с кровью

В данном примере будет выполнено сравнение антрациклина + циклофосфамида (стандарт) и антрациклина + циклофосфамида в смеси с кровью по показателю кардиотоксичности и исследование, обладает ли смесь с кровью сопоставимой эффективностью при лечении пациента с метастатическим раком молочной железы. Без ограничения какими-либо конкретными примерами, кардиотоксичность можно мониторировать по степени нарушения систолической функции левого желудочка при измерении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Другие способы, которые могут использоваться для измерения кардиотоксичности, включают, без ограничения перечисленными, методы визуализации, такие как эхокардиограммы (ЭКГ), многоходовые (MUGA) сканы и магнитно-резонансную томографию, а также биомаркеры, такие как натрийуретический пептид В-типа (BNP), N-концевой про-BNP (NT-proBNP) и тропонины. В примере будет выполнена оценка превосходства антрациклина + циклофосфамида в смеси с кровью в сравнении с антрациклином+циклофосфамидом (стандарт) при лечении пациентов. Также будут исследованы другие эффекты, такие как снижение аритмий, общей смертности, ORR, PFS, OS и т.д. Превосходство может быть установлено при оценке отношения рисков или демонстрации различий в ORR (RECIST).

Пример 6. Лечение рака молочной железы с применением антрациклина+циклофосфамида в сравнении антрациклином + циклофосфамидом (стандарт) в смеси с кровью.

В данном примере будет выполнено сравнение антрациклина + циклофосфамида (стандарт) и смеси антрациклина + циклофосфамида с кровью по показателю кардиотоксичности и исследование, обладает

ли композиция смеси с кровью сопоставимой эффективностью при лечении пациентов, имеющих метастатический рак молочной железы. Без ограничения какими-либо конкретными примерами, кардиотоксичность можно мониторировать по степени нарушения систолической функции левого желудочка при измерении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Другие способы, которые могут использоваться для измерения кардиотоксичности, включают, без ограничения перечисленными, методы визуализации, такие как эхокардиограммы (ЭКГ), многоходные (MUGA) сканы и магнитно-резонансную томографию, а также биомаркеры, такие как натрийуретический пептид В-типа (BNP), N-концевой про-BNP (NT-proBNP) и тропонины. В примере будет выполнена оценка превосходства смеси антрациклина+циклофосфамида с кровью в сравнении с антрациклином+циклофосфамидом (стандарт) при лечении пациентов. Также будут исследованы другие эффекты, такие как снижение аритмий, общей смертности, ORR, PFS, OS и т.д. Превосходство может быть установлено при оценке отношения рисков или демонстрации различий в ORR (RECIST).

Пример 7. Лечение метастатического рака мочевого пузыря, метастатического рака анального канала, метастатического рака яичника и метастатического рака молочной железы с применением паклитаксела в качестве монотерапии (стандарт) в сравнении с паклитакселом в смеси с кровью в качестве монотерапии

В данном примере будет выполнено сравнение токсического действия паклитаксела (стандарт) с паклитакселом в смеси с кровью по показателю миелотоксичности и исследование, обладает ли композиция смеси с кровью сравнимой эффективностью при лечении пациентов с метастатическим раком, таким как метастатический рак мочевого пузыря, метастатический рак анального канала, метастатический рак яичника и метастатический рак молочной железы. В примере будут оценивать превосходство смеси паклитаксела с кровью в сравнении с паклитакселом (стандарт) при лечении пациентов. Также будут исследованы другие эффекты, такие как ORR, PFS, OS и т.д. Превосходство может быть установлено при оценке отношения рисков или демонстрации различий в ORR (RECIST).

Пример 8. Лечение МРЛ, рака яичника, рака головы и шеи с применением цисплатина (стандарт) + другого средства, такого как паклитаксел или этопозид (стандарт) в сравнении с цисплатином в смеси с кровью + паклитаксел или этопозид (стандарт).

В данном примере будет выполнено сравнение токсического действия цисплатина (стандарт) + другого средства, такого как паклитаксел или этопозид (стандарт) в сравнении с цисплатином в смеси с кровью + паклитакселом или этопозидом (стандарт) по показателю нефротоксичности у пациентов с МРЛ, раком яичника, головы или шеи. Без ограничения какими-либо конкретными примерами, нефротоксичность может быть оценена по уровням АМК, креатинина и мочевой кислоты сыворотки и/или снижения клиренса креатинина. В примере будут оценивать превосходство цисплатина в смеси с кровью+паклитаксела или этопозидом (стандарт) в сравнении с цисплатином (стандарт) + паклитакселом или этопозидом (стандарт) при лечении пациентов. Также будут исследованы другие эффекты, такие как ORR, PFS, OS и т.д. Превосходство может быть установлено при оценке отношения рисков или демонстрации различий в ORR (RECIST).

Пример 9. Лечение рака легкого (МРЛ) с применением терапии второй линии после констатации неэффективности препарата платины при использовании топотекана (стандарт) в сравнении с топотеканом в смеси с кровью

В данном примере будет выполнено сравнение токсического действия топотекана (стандарт) и топотекана в смеси с кровью в качестве терапии второй линии рака легкого МРЛ. В примере будут оценивать превосходство топотекана в смеси с кровью в сравнении с топотеканом (стандарт) при лечении пациентов (например, уменьшение процента пациентов, испытывающих нежелательные токсические явления). Также будут исследованы другие эффекты, такие как ORR, PFS, OS и т.д. Превосходство может быть установлено при оценке отношения рисков или демонстрации различий в ORR (RECIST).

Пример 10. Лечение рака яичника легкого с применением терапии второй линии после констатации неэффективности препарата платины при использовании топотекана (стандарт) в сравнении с топотеканом в смеси с кровью.

В данном примере будет выполнено сравнение токсического действия топотекана (стандарт) и топотекана в смеси с кровью в качестве терапии второй линии у пациентов с раком яичника легкого после неэффективности лечения производным платины. В примере будут оценивать превосходство топотекана в смеси с кровью в сравнении с топотеканом (стандарт) при лечении пациентов (например, уменьшение процента пациентов, испытывающих нежелательные токсические явления). Также будут исследованы другие эффекты, такие как ORR, PFS, OS и т.д. Превосходство может быть установлено при оценке отношения рисков или демонстрации различий в ORR (RECIST).

Пример 11. Основанная на препаратах крови доставка доксорубицина для лечения рака.

В данном примере ксенотрансплантаты человеческих клеток колоректального рака HT-29 будут прививать мышам. Мыши с ксенотрансплантатными опухолями будут получать лечение (1) плацебо (контроль, два раза в неделю в течение трех недель), (2) доксорубицином (DOX, 5 мг/кг, два раза в неделю в течение трех недель), (3) 5 мг/кг доксорубицина, смешанного с цельной кровью (кровь/DOX, 5 мг/кг, два раза в неделю в течение трех недель), или (4) 10 мг/кг доксорубицина, смешанного с цельной

кровью (кровь/DOX, 10 мг/кг, два раза в неделю в течение трех недель).

Данные покажут, что по сравнению с контролем объем опухоли уменьшается у мышей, получавших доксорубицин и доксорубицин, смешанный с цельной кровью. Кроме того, доксорубицин (10 мг/кг), смешанный с цельной кровью, будет демонстрировать наиболее значимое уменьшение объема опухоли.

Миелосупрессию и кардиотоксичность каждого лечения также будут исследовать путем определения количества клеток крови (лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов) или уровня тропонина. Результаты покажут, что доксорубицин, смешанный с цельной кровью (5 или 10 мг/кг), обладает сниженной токсичностью по сравнению с прямым введением доксорубицина.

Пример 12. Основанная на препаратах крови доставка цисплатина для лечения рака.

В данном примере ксенотрансплантаты человеческих клеток колоректального рака HT-29 будут прививать мышам. Мыши с ксенотрансплантатными опухолями будут получать лечение (1) плацебо (контроль, раз в неделю в течение 3 недель), (2) цисплатином (CIS, 5 мг/кг, раз в неделю в течение 3 недель), (3) 5 мг/кг цисплатина, смешанного с цельной кровью (кровь/CIS, 5 мг/кг, раз в неделю в течение 3 недель), или (4) 10 мг/кг цисплатина, смешанного с цельной кровью (кровь/CIS, 10 мг/кг, раз в неделю в течение 3 недель).

Данные покажут, что по сравнению с контролем объем опухоли уменьшается у мышей, получавших цисплатин и цисплатин, смешанный с цельной кровью. Кроме того, 10 мг/кг цисплатина, смешанного с цельной кровью, будет демонстрировать наиболее значимое уменьшение объема опухоли.

Нефротоксичность каждого лечения также будут исследовать путем определения уровня креатинина в сыворотке. Результаты покажут, что цисплатин, смешанный с цельной кровью (5 или 10 мг/кг), может обладать сниженной или сопоставимой токсичностью по сравнению с прямым введением цисплатина.

Включение посредством отсылки

Полное описание каждого из патентных документов и научных статей, указанных в настоящем документе, включено посредством отсылки во всех отношениях.

Эквиваленты

Изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отступления от своей сущности или существенных признаков. Предыдущие варианты осуществления, таким образом, следует считать во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими изобретение, описанное в настоящем документе. Объем изобретения, таким образом, определяется прилагаемой формулой изобретения, а не предыдущим описанием, при этом все изменения, которые находятся в рамках значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, должны быть включены в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения терапевтического средства пациенту, включающий парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая содержит (i) цельную кровь и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из противоопухолевого соединения на основе платины, антимитотического средства и β -лактамного антибиотика.

2. Способ по п.1, где цельная кровь содержит эритроцитарные клетки.

3. Способ по п.1, где пациент страдает раком.

4. Способ лечения рака у пациента, включающий парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, которая содержит (i) цельную кровь и (ii) терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из противоопухолевого соединения на основе платины и антимитотического средства для лечения рака.

5. Способ по п.1 или 4, где терапевтическое средство представляет собой антимитотическое средство, где антимитотическое средство представляет собой паклитаксел.

6. Способ по п.4, где терапевтическое средство представляет собой паклитаксел и где рак представляет собой рак яичников, рак молочной железы, рак легких, саркому Капоши, рак шейки матки или рак поджелудочной железы.

7. Способ по любому из пп.4-6, где цельная кровь содержит эритроцитарные клетки.

8. Способ по любому из пп.4-7, где рак представляет собой:

(a) солидную опухоль, где необязательно солидная опухоль необязательно представляет собой саркому или карциному;

(b) рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, холангиокарциному, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, рак легких, рак печени, меланому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почек, рак желудка, рак яичка, рак матки или саркому Капоши;

(c) лейкемию или лимфому;

(d) рак молочной железы, рак мочевого пузыря или саркому Капоши или

(e) лимфому или острый лимфоцитарный лейкоз.

9. Способ по любому из пп.1, 3, 4 и 7, 8, где терапевтическое средство представляет собой противоопухолевое соединение на основе платины и противоопухолевые соединения на основе платины пред-

ставляют собой цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, надаплатин или их любая комбинация.

10. Способ по любому из пп.1, 3, 4 и 7, 8, где терапевтическое средство представляет собой цисплатин.

11. Способ по любому из пп.3, 4 и 7, где:

(а) терапевтическое средство представляет собой цисплатин и рак представляет собой рак яичка, рак яичников, рак шейки матки, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак пищевода, рак легких, мезотелиому, опухоль головного мозга или нейробластому;

(b) терапевтическое средство представляет собой карбоплатин и рак представляет собой рак яичников, рак легких, рак головы и шеи, рак головного мозга или нейробластому;

(с) терапевтическое средство представляет собой оксалиплатин и рак представляет собой колоректальный рак.

12. Способ лечения заболевания или нарушения, включающего инфекцию у пациента, включающий парентеральное введение нуждающемуся в этом пациенту фармацевтической композиции, содержащей (i) цельную кровь и (ii) терапевтическое средство, представляющее собой β-лактамы, антибиотик, чтобы таким образом лечить заболевание или нарушение, включающее инфекцию.

13. Способ по п.12, где цельная кровь содержит эритроцитарные клетки.

14. Способ по любому из пп.1-13, где парентеральное введение представляет собой внутривенное введение.

15. Способ по любому из пп.12-14, где:

(а) заболевание или нарушение, включающее инфекцию, представляет собой сепсис;

(b) заболевание или нарушение, включающее инфекцию, представляет собой инфекционное заболевание, поражающее макрофаги, и инфекционное заболевание, поражающее макрофаги, представляет собой микоплазменный туберкулез, микоплазму септра, проказы, Ку-лихорадку или бартонеллезную инфекцию или

(с) заболевание или нарушение, включающее инфекцию, является бактериальной инфекцией.

16. Способ по п.15, где бактериальная инфекция представляет собой:

(а) внутриклеточную инфекцию, вызванную бактериальными видами, где бактериальные виды представляют собой *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Chlamydia muridarum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Burkholderia cenocepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Coxiella burnetii* или *Shigella flexneri*; и

(b) резистентную к антибиотикам, где резистентная к антибиотикам бактериальная инфекция представляет собой метициллин-резистентную *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA), ванкомицин-резистентную *Staphylococcus aureus* (VRSA), ванкомицин-резистентную *Enterococci* (VRE), резистентную к антибиотикам *Neisseria gonorrhoeae*, карбапенем-резистентную *Enterobacteriaceae* (CRE), VRE эндокардит, пан-резистентную *Acinetobacter*, *Escherichia coli* с резистентностью к лекарственным средствам, хронический остеомиелит, туберкулез с широкой лекарственной резистентностью, продуцирующую шига-токсин *Escherichia coli*, сепсис с резистентностью к противомикробным средствам или *Pseudomonas* с множественной резистентностью к лекарственным средствам.

17. Способ по любому из пп.1, 2 и 12-16, где терапевтическое средство представляет собой β-лактамы, антибиотик, где антибиотик представляет собой имипенем.

18. Способ по любому из пп.1-17, где фармацевтическую композицию готовят путем смешивания цельной крови и терапевтического средства и где:

(а) фармацевтическую композицию инкубируют в течение от приблизительно 30 до приблизительно 240 мин при температуре от приблизительно 18 до приблизительно 25°C после смешивания перед введением пациенту или

(b) фармацевтическую композицию инкубируют в течение более 4 ч в условиях охлаждения или в течение приблизительно до 60 мин при температуре приблизительно 37°C после смешивания перед введением пациенту.

19. Способ по любому из пп.1-17, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит антикоагулянт, где антикоагулянт содержит одно или более из гепарина и цитратной соли и где антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% мас./мас.

20. Способ по любому из пп.1-19, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл.

21. Способ по любому из пп.1-20, где цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. фармацевтической композиции или от приблизительно 60 до приблизительно 99% мас./мас. фармацевтической композиции.

22. Способ по любому из пп.1-21, дополнительно включающий получение аликвоты цельной крови от пациента и применение аликвоты цельной крови для приготовления фармацевтической композиции для введения пациенту.

23. Способ по любому из пп.1-22, где пациентом является взрослый человек.

24. Способ по любому из пп.1-23, где пациент не страдает анемией или у него снижен объем крови (гиповолемия) или пациент имеет по меньшей мере 95% количества своего среднесуточного объема крови.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая цельную кровь и одно или более терапевтических средств, где каждое терапевтическое средство из одного или более терапевтических средств выбрано из группы, состоящей из противоопухолевого соединения на основе платины, антимиотического средства и β -лактаманного антибиотика.

26. Фармацевтическая композиция по п.25, где терапевтическое средство представляет собой антимиотическое средство, где антимиотическое средство представляет собой паклитаксел.

27. Фармацевтическая композиция, изготовленная для парентерального введения, содержащая (i) цельную кровь и (ii) терапевтическое средство, которое содержит противоопухолевое соединение на основе платины.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25-27, где цельная кровь содержит клетки эритроцитов, где клетки эритроцитов не подвергались манипуляциям, выбранным из группы, состоящей из генетической модификации, электропорации, конъюгирования через биотин, конъюгирования с проникающим в клетку пептидом, конъюгирования с гемоглобином, осмотического импульса с использованием диметилсульфоксида, эндоцитоза и гипотонического предварительного набухания, гипотонического разведения и гипоосмотического диализа.

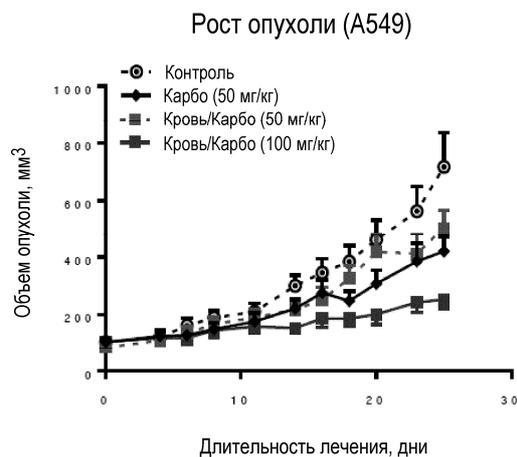
29. Фармацевтическая композиция по п.27, где цельная кровь представляет собой аутологичную цельную кровь.

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25-29, где терапевтическое средство представляет собой противоопухолевое соединение на основе платины, где противоопухолевое соединение на основе платины содержит карбоплатин, или противоопухолевое соединение на основе платины содержит оксалиплатин, или противоопухолевое соединение на основе платины содержит цисплатин.

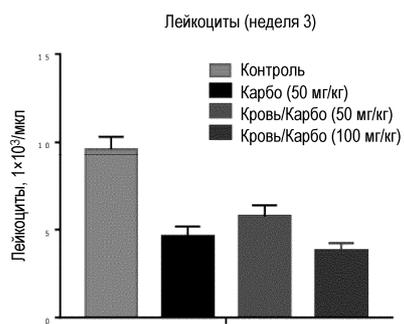
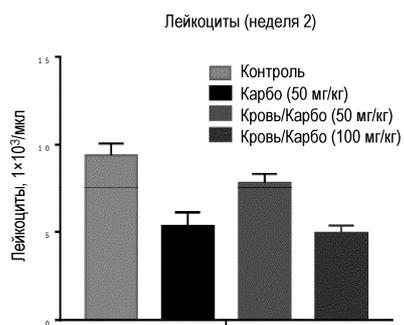
31. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25-30, где фармацевтическая композиция дополнительно включает антикоагулянт, где антикоагулянт включает одно или более из гепарина и цитратной соли или антикоагулянт присутствует в фармацевтической композиции в количестве в пределах от приблизительно 0,1 до приблизительно 15% мас./мас.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25-31, где фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере одно терапевтическое средство в концентрации по меньшей мере 10 мкг/мл.

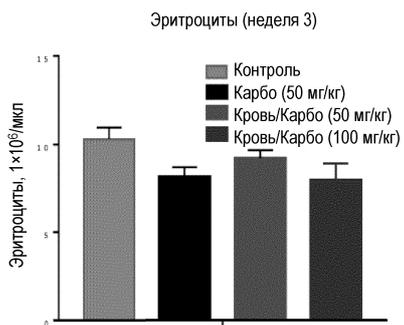
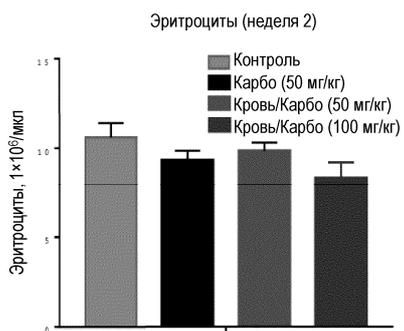
33. Фармацевтическая композиция по любому из пп.25-32, где цельная кровь составляет по меньшей мере 30% мас./мас. фармацевтической композиции.



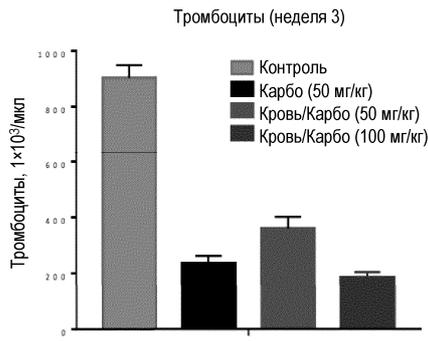
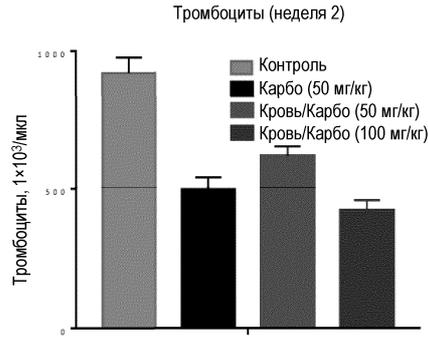
Фиг. 1



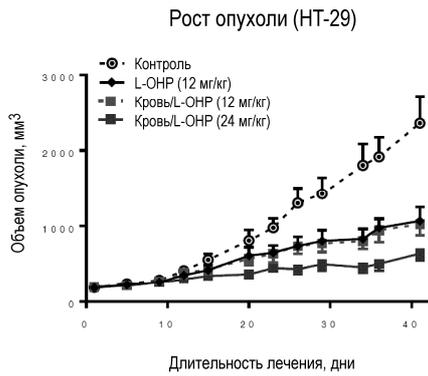
Фиг. 2



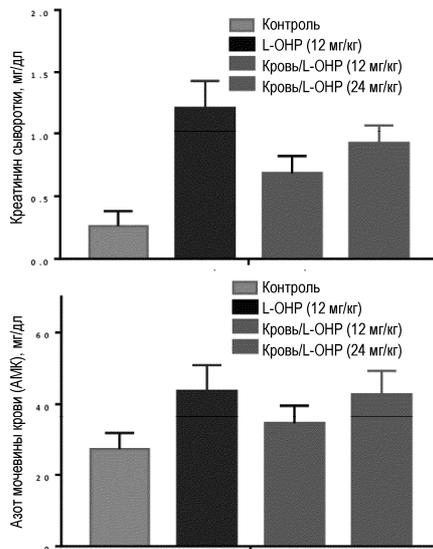
Фиг. 3



Фиг. 4

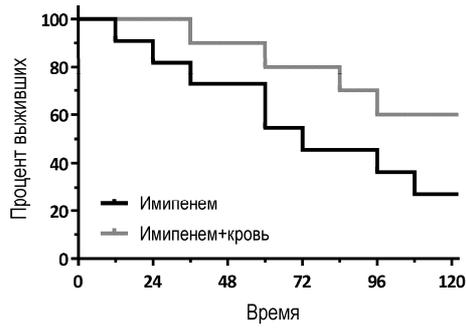


Фиг. 5



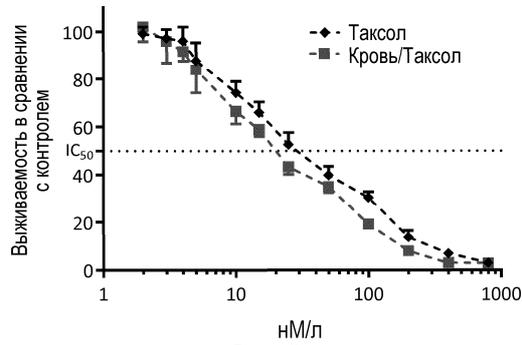
Фиг. 6

Выживаемость



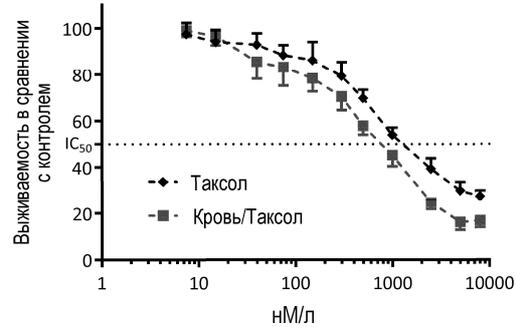
Фиг. 7

Цитотоксичность, MCF-7



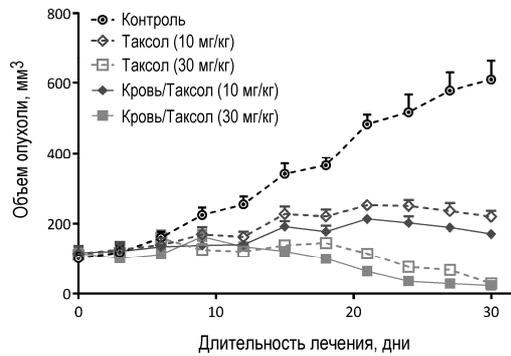
Фиг. 8

Цитотоксичность, MCF-7/Такол



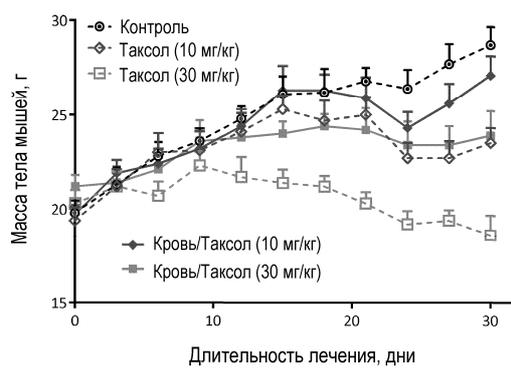
Фиг. 9

Увеличение опухоли (MCF7)



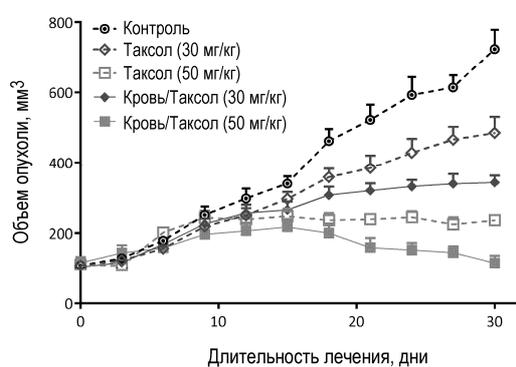
Фиг. 10

Вес (MCF7)



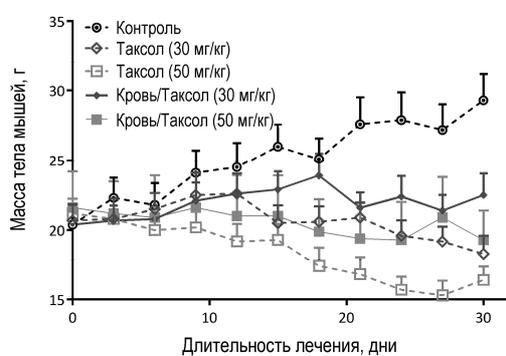
Фиг. 11

Увеличение опухоли (MCF7/Taxol)



Фиг. 12

Вес (MCF7/Taxol)



Фиг. 13

