

MÉTODOS PARA TRATAR CARCINOMAS UROTELIALES DEL TRACTO SUPERIOR

Campo de la invención

5 [001] La invención se refiere a métodos para administrar de manera local un agente quimioterapéutico a un carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC, por sus siglas en inglés). Los métodos implican la administración local de formulaciones liposomales de agentes quimioterapéuticos en el uréter y/o pelvis renal a través de acceso de catéter retrógrado o anterógrado.

Antecedentes de la invención

10 [002] El carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC) es un tipo de cáncer relativamente poco común, que representa solamente 5-10 % de todos los cánceres uroteliales. (Leow et ál., 2014, Suriano et ál., 2014, Roupret et ál., 2015). La incidencia anual estimada de UTUC en países occidentales es alrededor de dos casos por cada 100.000 habitantes (o 6000 casos/año). (Roupret et ál., 2015). Los UTUC tienen una incidencia máxima en personas de 70-90 años, y son tres veces más comunes en el género masculino. En 17 % de los casos de la enfermedad, al mismo tiempo se presenta cáncer de vejiga. La recurrencia en la vejiga se produce en 22-47 % de los pacientes con UTUC, en comparación con 2-6 % en el tracto superior contralateral. (Hung et ál., 2017). El sesenta por ciento de los UTUC son invasivos al momento del diagnóstico, en comparación con 15-25 % de los tumores de vejiga. (Leow et ál., 2014, Roupret et ál., 2015).

25 [003] El tratamiento de UTUC en pacientes de alto riesgo puede requerir nefroureterectomía radical (RNU, por sus siglas en inglés). Por otro lado, los casos de bajo riesgo pueden implicar un manejo conservador, que puede considerarse cuando el riñón contralateral es funcional. La cirugía de conservación del riñón (KSS, por sus siglas en inglés) para UTUC de bajo riesgo permite evitar la morbilidad asociada a la cirugía radical abierta, sin comprometer los resultados oncológicos y la función renal. Además, el manejo conservador también puede considerarse en todos los casos imperativos (es decir, en pacientes con insuficiencia renal o riñón funcional solitario). Los enfoques de KSS más comunes incluyen ablación de tumor retrógrada ureteroscópica, ablación de tumor anterógrada percutánea, o ureterectomía segmentaria.

30 [004] La ablación endoscópica de UTUC usando ureteroscopía se puede considerar en casos altamente seleccionados y en las siguientes situaciones: generador láser y pinzas endoscópicas tipo

cocodrilo están disponibles para biopsias; ureteroscopia flexible y rígida; cuando se le informa al paciente la necesidad de una vigilancia más cercana y rigurosa; y cuando se recomienda una resección completa del tumor. Sin embargo, el acceso endoscópico a las regiones anatómicas remotas de la pelvis renal puede limitar la capacidad de ablación quirúrgica o biopsia. Además, con manejo puramente endoscópico, existe el riesgo de clasificar el estado y grado del tumor de manera incorrecta. Además, las tasas de recurrencia de los tumores de la pelvis renal y ureterales tratados con ureteroscopia son altas, 33-35 % y 31-32 %, respectivamente.

[005] Para combatir la recurrencia del tumor, el manejo quirúrgico de UTUC puede estar acompañado de terapia de instilación posoperatoria usando agentes quimioterapéuticos antitumorales. En UTUC, se ha informado la instilación inter-luminal de MMC después de la KSS con resultados prometedores (Aboumarzouk et ál., 2013). Sin embargo, debido a las dificultades en el acceso al uréter y en lograr un tiempo de permanencia del fármaco adecuado, la administración de quimioterapia tópica después del manejo endoscópico tiene un efecto mínimo en la recurrencia de la enfermedad (Keeley et ál., 1997, Goel et al., 2003, Aboumarzouk et ál., 2013, Hutchinson et ál., 2016).

[006] La recurrencia continuada de tumores uroteliales incluso después de la extirpación quirúrgica y la quimioterapia posoperatoria local indica una necesidad de medidas de tratamiento adicionales para pacientes con UTUC. La administración interluminal en el tracto urinario superior plantea un desafío único debido al ambiente acuoso del contenido ureteral, peristalsis expulsiva, y las dificultades al penetrar la barrera urotelial.

[007] Por lo tanto, actualmente existe la necesidad de métodos endoscópicos para tratar UTUC que implican terapia de instilación usando agentes quimioterapéuticos antitumorales. También existe la necesidad de métodos para tratar UTUC donde el tiempo de permanencia del agente quimioterapéutico es prolongado, lo que permite una mayor exposición del carcinoma urotelial a los agentes quimioterapéuticos. También se necesitan métodos que usen formulaciones liposomales estables de un agente quimioterapéutico, donde el agente quimioterapéutico no se precipita en el pH de la orina, y donde las formulaciones permiten que el agente se adhiera al menos parcialmente a la pared urotelial del uréter y/o pelvis renal afectada por UTUC. Dichos métodos pueden minimizar los efectos secundarios de la terapia y al mismo tiempo aumentar o mantener su eficacia.

Compendio de la invención

[008] La invención se refiere a composiciones y métodos para tratar el carcinoma urotelial del tracto superior. Un método de acuerdo con la invención para administrar de manera local un agente quimioterapéutico a un carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC): coloca un catéter con balón con un canal de trabajo, a través de acceso ureteral retrógrado o anterógrado en el uréter y/o pelvis renal; infla el balón del catéter de modo que el uréter quede temporalmente obstruido; instila una formulación liposomal líquida que comprende un agente quimioterapéutico dentro del canal de trabajo del catéter; y permite que la formulación liposomal instilada permanezca en el uréter y/o pelvis renal durante un tiempo suficiente para permitir que al menos una parte de la formulación liposomal se adhiera a la pared urotelial.

Breve descripción de las Figuras

[009] La Figura 1 ilustra la administración de una formulación liposomal de una formulación quimioterapéutica en el uréter y pelvis renal a través de acceso retrógrado.

[0010] La Figura 2 muestra la administración de un agente quimioterapéutico usando una oclusión del uréter mediante balón.

Descripción detallada de la invención

[0011] La invención se refiere a métodos para administrar de manera local un agente quimioterapéutico a un carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC). Los métodos implican colocar un catéter con balón que tiene un canal de trabajo y un balón dentro del uréter/pelvis renal a través de acceso retrógrado (o anterógrado) del tracto urotelial superior; inflar el balón del catéter para obstruir temporalmente el uréter; infundir (instilar) una formulación liposomal líquida con el agente quimioterapéutico dentro del canal de trabajo del catéter; y permitir que la formulación liposomal infundida permanezca en el uréter y/o pelvis renal durante un período de tiempo suficiente para permitir que al menos una parte de la formulación se adhiera a la pared urotelial. En métodos de la invención, el tiempo de permanencia es de alrededor de 1 a alrededor de 120 minutos. Por ejemplo, se puede permitir que la formulación liposomal permanezca durante al menos alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45 minutos,

alrededor de una hora o alrededor de 2 horas. En los métodos de la invención, la formulación liposomal con agente quimioterapéutico infundido entra en contacto y se adhiere a la pared urotelial mientras es instilada y permanece en el uréter y/o pelvis renal.

5 [0012] La eficacia de las instilaciones de quimioterapia local pueden mejorarse mediante el uso de formulaciones de fármacos optimizadas para el entorno único del tracto urinario y que puedan penetrar el epitelio urinario. Con este fin, se diseña una formulación proliposomal para que penetre de manera eficaz el epitelio urinario y administre niveles eficaces del fármaco en el uréter. Tras la reconstitución con un medio acuoso, la formulación proliposomal se convierte en una formulación liposomal con mayor solubilidad acuosa y, por lo tanto, da como resultado una mejor exposición directamente al tracto urinario superior a través del acceso por catéter.

[0013] Cualquier catéter que sea adecuado para el acceso ureteral retrógrado o anterógrado se puede utilizar en los métodos de la invención. El catéter puede ser un catéter rígido o, preferentemente, un catéter con balón flexible. Se prefiere la ureteroscopía flexible en lugar de la rígida cuando, por ejemplo, el tumor está ubicado en la pelvis renal, uréter distal, uréter medio, o el uréter proximal. En un método de la invención, el catéter es un catéter de oclusión ureteral. El catéter puede ser, por ejemplo, un catéter con balón de Fogarty, un catéter Boston Scientific® Equalizer Balloon Catheter®, o catéter Boston Scientific® Occlusion Balloon Catheter®. La inflación de un catéter con balón permite prolongar el tiempo de permanencia de la formulación con agente quimioterapéutico infundido. Preferentemente, en los métodos de la invención, se utiliza un catéter con un balón inflable en la punta distal a través de un acceso retrógrado endoscópico al uréter.

[0014] El dispositivo de catéter puede, por ejemplo, estar hecho de silicona o PVC, tener un diámetro de alrededor de 3,2 French, diámetro interno de 0,38, y un balón oval alargado de 1 cm. La presión del balón puede ajustarse según sea necesario y, puede, por ejemplo, alcanzar un máximo de 10 mmHg. El dispositivo de catéter puede insertarse y ubicarse con ayuda de una técnica de imagenología, tal como fluoroscopia, mejorada con un contraste radiológico. En métodos de la invención, luego de ubicarlo, el balón se infla hasta un volumen suficiente para bloquear el uréter y una formulación liposomal se instila directamente dentro del uréter proximal.

[0015] Los métodos de la invención implican la infusión ureteroscópica (instilación) de una formulación liposomal de un agente quimioterapéutico para tratar el tumor UTUC. Se puede utilizar cualquier

agente quimioterapéutico conocido en la técnica para tratar UTUC. El agente quimioterapéutico puede ser, por ejemplo, un taxano (tal como paclitaxel, docetaxel o cabazitaxel) o cisplatino.

[0016] Un agente quimioterapéutico para el tratamiento de UTUC, tal como paclitaxel o cisplatino, primero se formula como una formulación proliposomal que se utilizará en un método de la invención. Una formulación liposomal se puede preparar a partir de la formulación proliposomal antes de la instilación dentro del uréter y/o pelvis renal mediante la adición de una solución acuosa a la formulación proliposomal. La solución acuosa puede ser cualquiera usada en la técnica para la instilación, tal como, por ejemplo, agua esterilizada, solución salina, o un amortiguador.

[0017] El volumen de la formulación liposomal puede ajustarse según sea necesario, dependiendo, por ejemplo, del tamaño y la posición del tumor UTUC. El volumen de la formulación infundida puede ser de alrededor de 1 mL a alrededor de 50 mL. Por ejemplo, los métodos descritos pueden realizarse mediante instilación de alrededor de 1 mL, alrededor de 2 mL, alrededor de 3 mL, alrededor de 4 mL, alrededor de 5 mL, alrededor de 6 mL, alrededor de 7 mL, alrededor de 8 mL, alrededor de 9 mL, alrededor de 10 mL, alrededor de 11 mL, alrededor de 12 mL, alrededor de 13 mL, alrededor de 14 mL, alrededor de 15 mL, alrededor de 20 mL, alrededor de 25 mL, alrededor de 30 mL, alrededor de 35 mL, alrededor de 40 mL, alrededor de 45 mL o alrededor de 50 mL de una formulación liposomal que comprende un agente quimioterapéutico a través de un catéter ocluidor con balón de acceso ureteral dentro del uréter y/o pelvis renal.

[0018] La concentración de un agente quimioterapéutico en la formulación liposomal puede ajustarse según sea necesario, con el fin de administrar la dosificación deseada del agente quimioterapéutico. Por ejemplo, la dosis del paclitaxel administrado puede oscilar de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 20 mg/kg, y puede ser, por ejemplo, alrededor de 0,5 mg/kg, alrededor de 1 mg/kg, alrededor de 1,5 mg/kg, alrededor de 2 mg/kg, alrededor de 2,5 mg/kg, alrededor de 5 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, o alrededor de 15 mg/kg.

Formulaciones proliposomales

[0019] Los métodos de la invención administran de manera local un agente quimioterapéutico a un tumor UTUC que implica instilar una formulación liposomal de un agente quimioterapéutico dentro del uréter y/o pelvis renal. Una formulación liposomal se prepara usando una formulación proliposomal de un agente quimioterapéutico.

[0020] Los métodos para tratar UTUC administran suspensiones de liposomas, que incluyen vesículas liposomales nanométricas, incorporadas al fármaco y poco solubles en agua, que incorporan un agente quimioterapéutico, o una combinación de agentes activos. Los liposomas pueden prepararse al hidratar dispersiones en polvo proliposomales formadas mediante un método de lámina fundida, tal como se describe en los Ejemplos 1-4, en la presente, y en las patentes estadounidenses n.º 9,445,995 y 6,759,058, que se incorporan a la presente en su totalidad. Las formulaciones de liposomas y formulaciones proliposomales también se pueden preparar mediante un método libre de solvente orgánico similar al descrito en los Ejemplos más adelante.

[0021] Generalmente, el componente lipídico de un liposoma de la invención incluye un subcomponente de fosfolípido, que puede consistir en moléculas de fosfolípidos que pertenecen a una sola especie, o consistir en combinaciones de varias especies. Un componente de fosfolípido de una dispersión en polvo proliposomal descrita en la presente puede ser cualquier fosfolípido farmacéuticamente aceptable y mezclas de dichos fosfolípidos. Se admiten fosfolípidos y derivados de fosfolípidos tanto naturales como sintéticos y se denominan generalmente fosfolípidos.

[0022] Los fosfolípidos son moléculas que tienen dos regiones principales, una región de cabeza hidrofílica compuesta por un fosfato de una molécula orgánica y una o más colas de ácidos grasos hidrofóbicas. Los fosfolípidos de origen natural generalmente tienen una región hidrofílica compuesta por colina, glicerol y un fosfato y dos regiones hidrofóbicas compuestas por ácido graso. Cuando los fosfolípidos se colocan en un entorno acuoso, las cabezas hidrofílicas se juntan en una configuración lineal con sus colas hidrofóbicas alineadas esencialmente paralelas entre sí. Luego, una segunda línea de moléculas se alinea cola con cola con la primera línea mientras las colas hidrofóbicas intentan evitar el entorno acuoso. Para lograr la máxima evasión de contacto con el entorno acuoso, es decir, en los bordes de las bicapas, y al mismo tiempo minimizar la relación de área de superficie con respecto a volumen y, de este modo, lograr una conformación de energía mínima, las dos líneas de fosfolípidos, conocidos como bicapa de fosfolípidos o una laminilla, convergen en un liposoma. Al hacerlo, los liposomas (o esferas de fosfolípidos) atrapan parte del medio acuoso, y todo lo que pueda estar disuelto o suspendido en este, en el núcleo de la esfera. Esto incluye componentes de una dispersión en polvo proliposomal descrita en la presente, tal como testosterona y otros componentes.

[0023] Los ejemplos de fosfolípidos adecuados que se pueden utilizar en una dispersión en polvo proliposomal descrita en la presente incluyen diestearoil fosfatidilcolina (DSPC), dipalmitoil

fosfatidilcolina (DPPC), dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), fosfatidilcolina de huevo (huevo-PC), fosfatidilcolina de soja (soja-PC), dimiristoil fosfatidilglicerol sódico (DMPG), ácido 1,2-dimiristoil-fosfatídico (DMPA), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dipalmitoil fosfato (DPP), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-glicerol (DSPG), ácido 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfatídico (DSGPA), fosfatidilserina (PS), y esfingomielina (SM). Las dispersiones en polvo proliposomales descritas en la presente también pueden comprender combinaciones individuales de cualquiera de los fosfolípidos mencionados anteriormente.

[0024] Las formulaciones proliposomales, es decir, dispersiones en polvo proliposomales, son mezclas de al menos (a) un fármaco, que es típicamente un agente quimioterapéutico, (b) un primer fosfolípido, y (c) un segundo fosfolípido, dispersado uno en el otro, y que forma un liposoma tras el contacto con una solución acuosa. Por ejemplo, una dispersión en polvo proliposomal puede contener (a), (b), y (c) en relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) que oscilan de (1,0) : (1,0 – 3,0) : (0,1 – 1,5). Una dispersión en polvo proliposomal también puede contener (d), colesterol, además de los ingredientes (a-c). Por lo tanto, una formulación proliposomal puede contener (a), (b), (c), (d) en relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) (d) que oscilan de (1,0) : (1,0 – 3,0) : (0,1 – 1,5) : (0,1 – 2,0).

[0025] Antes de la administración, la formulación proliposomal se hidrata en agua o una solución acuosa, de modo que se formen liposomas, que encapsulen el fármaco quimioterapéutico dentro del liposoma. Además de agua o una solución acuosa, la suspensión de liposomas resultante puede contener un lio/crioprotector, tal como sacarosa, trehalosa, o manitol. Típicamente, el componente lio/crioprotector de una formulación liposomal se encuentra en una relación en p/p con el componente de fármaco (lio/crioprotector : fármaco de alrededor de (0,5 : 1,0) a (4,5 : 1,0). Por ejemplo, una suspensión de liposomas para usar en los métodos de tratamiento de acuerdo con la invención se puede preparar al mezclar un polvo proliposomal, que contiene (a) un fármaco, que es típicamente un agente quimioterapéutico, (b) un primer fosfolípido, y (c) un segundo fosfolípido y (e) un lio/crioprotector (1,0) : (1,0 – 3,0) : (0,1 – 1,5) : (0,5-4,5).

[0026] Las formulaciones proliposomales y liposomales utilizadas en la invención pueden admitir varios fármacos y agentes activos. Con respecto a las formulaciones para usar en el tratamiento de UTUC, la invención admite, de modo no taxativo, taxanos, que incluyen paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel, DJ-927, TPI 287, larotaxel, ortataxel, DHA-paclitaxel, cartazotaxel, y tesetaxel, y cisplatino.

[0027] Por ejemplo, una dispersión en polvo proliposomal que contiene un fármaco derivado de taxano, ("formulación de taxano intravesical proliposomal (PLIT, por sus siglas en inglés)"), puede contener (a) un taxano, (b) un primer fosfolípido, y (c) un segundo fosfolípido. En varias modalidades, una dispersión en polvo proliposomal contiene (a), (b), y (c) en relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) que se seleccionan de (1,0) : (1,0 – 3,8) : (0,2 – 1,5); o cualquier relación comprendida entre estas. Por ejemplo, en varias modalidades de una dispersión proliposomal, las relaciones en peso/peso de (a): (b): (c) pueden ser (1,0) : (3,15) : (1,00); o (1,0) : (3,20) : (1,05); o (1,0) : (3,25) : (1,10); (1,0) : (1,43) : (0,567) relaciones de DMPC : DMPG : Paclitaxel, respectivamente, y 15 mg de manitol, en 1 ml de agua esterilizada, o cualquier relación comprendida entre estos.

[0028] Tal como se indicó anteriormente, una dispersión en polvo proliposomal descrita en la presente también puede contener colesterol, además de un taxano, un primer fosfolípido, y un segundo fosfolípido. Por lo tanto, en varias modalidades de una dispersión en polvo proliposomal usada en la invención, contiene relaciones en peso/peso de (a): (b) : (c) : (d) que se seleccionan de (1,0) : (1,0 – 3,8) : (0,4 – 1,5) : (0,5 – 1); o cualquier relación comprendida entre estas. Se deduce entonces que, en determinadas modalidades de una dispersión proliposomal, en la cual (a) es paclitaxel, el primer fosfolípido, (b) es DMPC, el segundo fosfolípido, (c), es DMPG, y (d) es colesterol, las relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) : (d) son (1,0) : (3,40) : (1,25) : (0,70); o (1,0) : (3,45) : (1,30) : (0,75); o (1,0) : (3,50) : (1,35) : (0,80); o cualquier relación comprendida entre estas.

[0029] De manera alternativa, una formulación proliposomal y liposomal usada en la invención puede contener, por ejemplo, Cis-diaminodicloroplatino(II), conocido comúnmente como cisplatino. Se deduce entonces que una dispersión en polvo proliposomal usada en la invención que contiene cisplatino, ("formulación de cisplatino intravesical proliposomal (PLIC, por sus siglas en inglés)"), puede contener (a) cisplatino, (b) un primer fosfolípido, y (c) un segundo fosfolípido. En varias modalidades, una dispersión en polvo proliposomal contiene (a), (b), y (c) en relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) que se seleccionan de (1,0) : (2,5 – 4,5) : (1,5 – 2,5); o cualquier relación comprendida entre estas. Por ejemplo, en varias modalidades de una dispersión proliposomal, las relaciones en peso/peso de (a): (b) : (c) puede ser (1,0) : (2,7) : (1,2); o (1,0) : (2,75) : (1,21); o (1,0) : (2,76) : (1,22); o (1,0) : (2,77) : (1,2); o (1,0) : (2,78) : (1,22); o cualquier relación comprendida entre estas. Se deduce entonces que, en determinadas modalidades de una dispersión proliposomal, en la cual (a) es cisplatino, el primer fosfolípido, (b) es DMPC, y el segundo fosfolípido, (c), es DMPG, las relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) son (1,0) : (2,7) : (1,2); o (1,0) : (2,75) : (1,21); o (1,0) : (2,76) : (1,22); o (1,0) : (2,77) : (1,2); o (1,0) : (2,78) : (1,22); o cualquier relación comprendida entre estas.

- [0030] En otras modalidades de una dispersión proliposomal, las relaciones en peso/peso de (a): (b) : (c) pueden ser (1,0) : (4,1) : (2,1); o (1,0) : (4,15) : (2,25); o (1,0) : (4,16) : (2,26); o (1,0) : (4,17) : (2,27); o cualquier relación comprendida entre estas. Se deduce entonces que, en determinadas
- 5 modalidades de una dispersión proliposomal, en la cual (a) es cisplatino, el primer fosfolípido, (b) es DMPC, y el segundo fosfolípido, (c), es DMPG, las relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) puede ser (1,0) : (4,1) : (2,1); o (1,0) : (4,15) : (2,25); o (1,0) : (4,16) : (2,26); o (1,0) : (4,17) : (2,27); o cualquier relación comprendida entre estas.
- 10 [0031] Como con las formulaciones PLIT, una dispersión en polvo proliposomal descrita en la presente puede contener colesterol además de cisplatino, un primer fosfolípido, y un segundo fosfolípido. Por lo tanto, en varias modalidades de una dispersión en polvo proliposomal de acuerdo con la invención, contiene relaciones en peso/peso de (a): (b) : (c) : (d) que se seleccionan de (1,0) : (2,5 – 4,5) : (1,5 – 2,5) : (0,5 – 1); o cualquier relación comprendida entre estas. Se deduce entonces que, en
- 15 determinadas modalidades de una dispersión proliposomal, en la cual (a) es cisplatino, el primer fosfolípido, (b) es DMPC, el segundo fosfolípido, (c), es DMPG, y (d) es colesterol, las relaciones en peso/peso de (a) : (b) : (c) : (d) son (1,0) : (2,7) : (1,2) : (1,6); o (1,0) : (2,75) : (1,21) : (1,65); o (1,0) : (2,76) : (1,22) : (1,7); o (1,0) : (2,77) : (1,2) : (1,75); o (1,0) : (2,78) : (1,22) : (1,8); o cualquier relación comprendida entre estas.

20

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

- [0032] La invención admite varios excipientes farmacéuticos que se pueden combinar con una dispersión en polvo proliposomal de acuerdo con la invención para crear una formulación farmacéutica
- 25 o forma de dosificación. Paclitaxel se disuelve junto con los lípidos en etanol y se fundió una película delgada usando un evaporador ultrarrápido giratorio. La película seca se hidrató usando solución salina normal o agua o cualquier solvente farmacéuticamente aceptable. Esto proporciona una dispersión liposomal. Esta dispersión se extruyó usando un Emulsiflex™-C5 (Avestin, Canadá) u homogeneizador de alta presión similar o instrumentos adecuados conocidos en la bibliografía que
- 30 puedan lograr la reducción de tamaño deseada en el intervalo de 200 nm. A esta dispersión liposomal, se le pueden agregar excipientes adecuados de manera externa y someterla a liofilización para obtener un polvo proliposomal, es decir, los excipientes se agregan “de manera externa”. Por ejemplo, una dispersión en polvo proliposomal puede mezclarse con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo:

(a) crioprotector, rellenos o diluyentes, tales como, por ejemplo, almidones, lactosa (por ejemplo, monohidrato de lactosa), sacarosa, glucosa, manitol, trehalosa y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, derivados de celulosa, que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, que se encuentra comercialmente disponible como Benecel™, hidroxipropilcelulosa, que se encuentra comercialmente disponible como Klucel™ (Ashland Inc – Covington, KY), almidón, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, (c) aceleradores de absorción, tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario. En algunas modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables se utilizan en cualquier cantidad adecuada para el excipiente particular.

10 [0033] Los métodos descritos para la administración de un agente quimioterapéutico en el uréter y/o pelvis renal para tratar UTUC se pueden utilizar como una terapia adyuvante, o tratamiento adicional, con respecto a otros métodos de tratamiento de UTUC. Por ejemplo, los métodos para instilar una formulación liposomal de un agente quimioterapéutico pueden ser adyuvantes con respecto a la extirpación/ablación ureteroscópica de UTUC. Por lo tanto, los métodos de la invención pueden incluir

15 infusión intrarrenal o ureteral de quimioterapia con formulación liposomal para el carcinoma de células de transición.

[0034] El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones en proceso, donde la formulación liposomal se instila dos a cinco veces, se repite dos veces a la semana, una vez a la semana, semana

20 por medio, o cada cuatro semanas.

Ejemplos

[0035] Los siguientes Ejemplos 1-4 describen la preparación de formulaciones de paclitaxel intravesical proliposomal (PLIP) PLIP-003, PLIP-006, PLIP-021, y PLIP-023, respectivamente. Las preparaciones de las formulaciones PLIP precedentes se realizó al disolver todo el fármaco e ingredientes lipídicos juntos en cada formulación, tal como se describe en las Tablas 1-4, respectivamente, en 10 mL de etanol en un matraz de fondo redondo de 500 mL y colocándolo en un baño de agua a 50 °C. Se fundió una película delgada a partir de los ingredientes lipídicos y la mezcla

25 de etanol al secarla usando un evaporador ultrarrápido giratorio (Buchi) a presión reducida. La película se secó completamente durante la noche a temperatura ambiente a presión reducida (150~200 mbar). Luego la película se hidrató usando 20 mL de solución salina al colocar el matraz en un baño de agua a 50 °C. El matraz se hizo girar usando el evaporador ultrarrápido giratorio Buchi, lo que dio como resultado la formación de la dispersión liposomal. Luego la dispersión se homogenizó a temperatura

30

ambiente a alta presión usando un homogeneizador de alta presión Nano DeBee® para proporcionar liposomas unilamelares en el intervalo de tamaño de partículas de 100-200 nm de tamaño. Luego la dispersión preparada se extruyó usando un homogeneizador EmuSiFlex®-C5. La extrusión se llevó a cabo usando una membrana de policarbonato con diámetros de poro de disminuyeron en tamaño de 1 µm a 0,2 µm. A la extrusión final, se agregó la cantidad de manitol, tal como se describe en las Tablas 1-3, respectivamente, y la mezcla se liofilizó para obtener proliposomas.

[0036] Ejemplo 1. PLIP-003

Tabla 1

Ingredientes	Cantidad
Paclitaxel (pm = 853,9 Da)	24 mg
DMPG (pm = 688,9 Da; Tc = 23 °C)	25,2 mg
DMPC (pm = 677,9 Da; Tc = 24 °C)	77,5 mg
Manitol	100 mg

[0037] Ejemplo 2. PLIP-006

Tabla 2.

Ingredientes	Cantidad
Paclitaxel (pm = 853,9 Da)	25,2 mg
DMPG (pm = 688,9 Da; Tc = 23 °C)	33,8 mg
DMPC (pm = 677,9 Da; Tc = 24 °C)	84,4 mg
Colesterol (pm = 386,65 Da)	20,1 mg
Manitol	27 mg

[0038] Ejemplo 3. PLIP-021

Tabla 3

Ingredientes	Cantidad
---------------------	-----------------

Paclitaxel	27,4 mg
DMPG	12,2 mg
DMPC	90,4 mg
Manitol	50 mg

[0039] Ejemplo 4. PLIP-023

Tabla 4

Ingredientes	Cantidad
Paclitaxel	25,2 mg
DMPG	18,2 mg
DMPC	90,4 mg
Manitol	50 mg

5

[0040] Ejemplo 5. Se llevó a cabo un método alternativo para la preparación de vesículas liposomales nanométricas, incorporadas al fármaco y poco solubles en agua de la siguiente manera:

- [0041] 1. Los ingredientes lipídicos, tales como DMPC, y DMPG se pesaron y se transfirieron a un medio acuoso; 2. El medio acuoso se mantuvo a una temperatura mayor que la Tc/Tg de los ingredientes lipídicos; 3. Los lípidos se hidrataron ya sea dejando que la mezcla lipídica repose, o mediante agitación, mezclado, y/o homogenización; 4. El fármaco poco soluble en agua, tal como un taxano modificado, tal como paclitaxel, o un fármaco que contiene platino, tal como cisplatino, se agregó a la dispersión lipídica, y se dejó que la mezcla de fármaco y lípido continuara agitándose; 5. Con el fin de obtener liposomas, la dispersión que contiene lípido+fármaco se homogenizó a alta presión y a una temperatura mayor que la Tc/Tg de los lípidos. La homogeneización continuó hasta que el fármaco se incorporó en el liposoma. La incorporación de fármaco se confirmó al observar los liposoma en un microscopio para determinar la ausencia de cualquier cristal de fármaco; 6. Una vez incorporado el fármaco, se realizó la homogeneización posterior ligeramente por encima, por debajo o a la Tc/Tg de los lípidos para obtener vesículas liposomales nanométricas, incorporadas al fármaco; y 7. Se agregó un crio/liporotector adecuado a las vesículas liposomales, seguido de liofilización para obtener proliposomas cargados con fármaco.

[0042] Las ventajas del método alternativo precedente para preparar vesículas liposomales nanométricas, incorporadas al fármaco incluyen: no es requisito usar solventes orgánicos o fuertes,

25

tales como etanol, cloroformo, y éter; un proceso simple que requiere solo un medio acuoso; una cantidad menor de operaciones unitarias; una cantidad menor de instrumentos implicados en el proceso; se requiere considerablemente menos tiempo para obtener vesículas liposomales incorporadas al fármaco, en comparación con el método de película fundida descrito en los Ejemplos 1-4, (tiempo de preparación de dos horas, en comparación con dos días); y es un proceso simple, rápido y económico.

[0043] Ejemplo 6. PLIP-001. El método alternativo para la preparación de vesículas liposomales nanométricas, incorporadas al fármaco y poco solubles en agua, tal como se describe en el Ejemplo 5, se utilizó para preparar la formulación de paclitaxel PLIP-001, que incluyó los ingredientes descritos en la Tabla 5. Las cantidades de los ingredientes de PLIP podrían ajustarse en proporción a la cantidad de PTX, en una relación en peso/peso.

Tabla 5.

Ingredientes	Cantidad
Paclitaxel	6 mg
DMPG	3,4 mg
DMPC	8,6 mg
Manitol	15 mg
Agua esterilizada	1 mL

[0044] Ejemplo 7. Ensayo ex-vivo de la administración de PTX al tejido del uréter.

[0045] Un riñón y uréter recién obtenidos se enjuagan/irrigan con un amortiguador, tal como solución salina amortiguada con fosfato. El uréter se canula con el catéter. El balón del catéter se infla y se usa una sutura de bolsa para asegurar el catéter. La formulación liposomal que contiene PTX se instila directamente en el uréter. Los volúmenes de formulación liposomal en el ensayo son: alrededor 1 mL, alrededor 2 mL, alrededor 3 mL, alrededor 4 mL, alrededor 5 mL, alrededor 6 mL, alrededor 7 mL, alrededor 8 mL, alrededor 9 mL, alrededor 10 mL, alrededor 11 mL, alrededor 12 mL, alrededor 13 mL, alrededor 14 mL, alrededor 15 mL, alrededor 20 mL, alrededor 25 mL, alrededor 30 mL, alrededor 35 mL, alrededor 40 mL, alrededor 45 mL o alrededor 50 mL. Se permite que la formulación permanezca en el uréter durante un tiempo de permanencia específico: alrededor de 10 min, alrededor de 20 min, alrededor de 30 min, alrededor de 1 hr y alrededor de 2 hr. Se drena la formulación liposomal, y se seccionan el uréter y el riñón. PTX se somete a ensayo en varias profundidades de tejido (0-4000

micrones), que incluyen la medición de PTX en el tejido del riñón, con el propósito de evaluar la cinética de transferencia de la formulación de PTX liposomal al tejido ureteral y del riñón.

Referencias

Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol. 5
setiembre de 2014; 66(3): 529-41.

Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et ál. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: Actualización 2015. Eur. Urol. 10
noviembre de 2015; 68(5): 868-79.

Suriano F, Brancato T. Nephron-sparing Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma. Rev Urol. 2014; 16(1): 21-8.

Hung SC, Wang SS, Yang CK, Li JR, Cheng CL, Ou YC, et ál. Comparison of Efficacy of Adjuvant MEC (Methotrexate, Epirubicin and Cisplatin) and GC (Gemcitabine and Cisplatin) in Advanced Upper 15
Tract Urothelial Carcinoma. Anticancer Res. abril de 2017; 37(4): 1875-83.

Aboumarzouk OM, Somani B, Ahmad S, Nabi G, Townell N, Kata SG. Mitomycin C instillation following ureterorenoscopic laser ablation of upper urinary tract carcinoma. Urol Ann. julio de 2013; 5(3): 184-9.

Keeley FX, Jr., Bagley DH. Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. J Urol. diciembre de 1997; 158(6): 2074-7.

Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term 25
followup. J Urol. marzo de 2003; 169(3): 925-9; exposición 9-30.

Hutchinson R, Haddad A, Sagalowsky A, Margulis V. Upper tract urothelial carcinoma: special considerations. Clin Adv Hematol Oncol. febrero de 2016; 14(2): 101-9.

REIVINDICACIONES

1. Un método para administrar de manera local un agente quimioterapéutico a un carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC), que comprende:
 - 5 A. colocar un catéter con balón con un canal de trabajo, a través de acceso ureteral retrógrado o anterógrado en el uréter y/o pelvis renal;
 - B. infla el balón del catéter de modo que el uréter quede temporalmente obstruido;
 - C. instilar una formulación liposomal líquida que comprende un agente quimioterapéutico dentro del canal de trabajo del catéter; y
 - 10 D. permitir que la formulación liposomal instilada permanezca en el uréter y/o pelvis renal durante un tiempo suficiente para permitir que al menos una parte de la formulación liposomal se adhiera a la pared urotelial.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde se permite que la formulación liposomal
15 instilada permanezca en el uréter y/o pelvis renal durante al menos alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de una hora, o alrededor de 2 horas.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el catéter es un catéter de oclusión ureteral.
20
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente quimioterapéutico es un taxano.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, donde el agente quimioterapéutico es paclitaxel, docetaxel, o cabazitaxel.
25
6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente quimioterapéutico es cisplatino.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde una formulación liposomal del agente quimioterapéutico se prepara antes de la instilación mediante la adición de una solución acuosa a una
30 formulación proliposomal del agente quimioterapéutico.
8. El método de la reivindicación 7, donde la solución acuosa es agua esterilizada, solución salina o un amortiguador.

9. El método de la reivindicación 1, donde el volumen de la formulación liposomal es de alrededor de 1 mL a alrededor de 15 mL.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde el cisplatino se formula en una formulación liposomal usando una dispersión en polvo proliposomal, que comprende

(a) cisplatino,

(b) dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), y

(c) dimiristoil fosfatidilglicerol sódico (DMPG)

donde las relaciones en peso de a : b : c son 1 : (2,5 – 4,5) : (1,5 – 2,5).

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde la dispersión en polvo proliposomal comprende además

(d) colesterol,

donde las relaciones en peso de a : b : c : d son 1 : (2,5 – 4,5) : (1,5 – 2,5) : (0,5 – 1).

12. El método de acuerdo con la reivindicación 5, donde paclitaxel se formula en una formulación proliposomal usando una dispersión en polvo proliposomal, que comprende

(a) paclitaxel,

(b) dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC), y

(c) dimiristoil fosfatidilglicerol sódico (DMPG)

donde las relaciones en peso de a : b : c son 1 : (1 – 3,8) : (0,4 – 1,5).

13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde la dispersión en polvo proliposomal comprende además

(d) colesterol,

donde las relaciones en peso de a : b : c : d son 1 : (1 – 3,8) : (0,4 – 1,5) : (0,5 – 1).

14. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde la dispersión en polvo proliposomal comprende además

(d) manitol,

donde las relaciones en peso de a : b : c : d son 1 : (1 – 3,8) : (0,4 – 1,5) : (1 – 3).

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la administración del agente quimioterapéutico es una terapia adyuvante para el tratamiento de UTUC.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, donde la administración del agente quimioterapéutico es adyuvante con respecto a la extirpación/ablación ureteroscópica de un tumor UTUC.

5

17. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la formulación liposomal se instila dos a cinco veces, se repite dos veces a la semana, una vez a la semana, semana por medio, o cada cuatro semanas.

10

RESUMEN

La invención se refiere a métodos para administrar de manera local un agente quimioterapéutico a un carcinoma urotelial del tracto superior (UTUC). Los métodos implican colocar un catéter con balón que
5 tiene un canal de trabajo y un balón dentro del uréter/pelvis renal a través de acceso retrógrado o anterógrado; inflar el balón del catéter para obstruir temporalmente el uréter; infusionar (instilar) una formulación liposomal que incluye un agente quimioterapéutico dentro del canal de trabajo del catéter; y permitir que la formulación liposomal infundida permanezca en el uréter y/o pelvis renal durante un
10 tiempo suficiente para permitir que al menos una parte de la formulación liposomal se adhiera a la pared urotelial. En los métodos de la invención, al menos una parte de la formulación con agente quimioterapéutico infundido se adhiere a la pared urotelial mientras es instilada y permanece en el uréter y/o pelvis renal. Los métodos descritos se pueden realizar como una terapia adyuvante con respecto a otros métodos para tratar UTUC, tales como extirpación o ablación ureteroscópica del tumor.



(51) International Patent Classification:

A61K 9/127 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61M 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2017/061047

(22) International Filing Date:

10 November 2017 (10.11.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/421,055 11 November 2016 (11.11.2016) US

(71) Applicants: WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES [US/US]; 309 E. Pomona Street, Pomona, CA 91766 (US). TESORX PHARMA, LLC [US/US]; 3670 West Temple Avenue, Suite 270, Pomona, CA 91768 (US).

(72) Inventors: BETAGERI, Guru, V.; 17325 Eastview Drive, Chino Hills, CA 91709 (US). VENKATESAN, Natara-jan; 1850 S. Diamond Bar Blvd., Apt. 509, Diamond Bar, CA 91765 (US). OEFELEIN, Michael, G.; 3302 Laviana Street, Tustin, CA 92782 (US).

(74) Agent: JHAVERI, Sulay, D.; J.A. Lindeman & Co., PLLC, 3190 Fairview Park Drive, Suite 480, Falls Church, VA 22042 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: METHODS OF TREATING UPPER TRACT UROTHELIAL CARCINOMAS

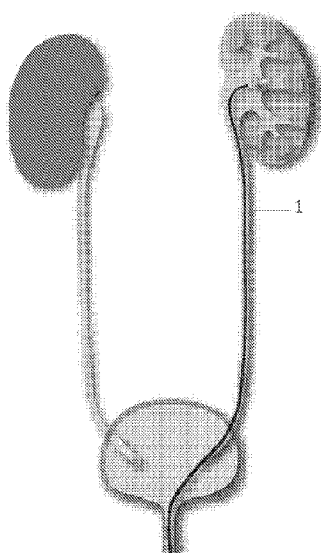


FIG. 1

(57) Abstract: The invention relates to methods for locally delivering a chemotherapeutic agent to an upper tract urothelial carcinoma (UTUC). The methods involve placing a balloon catheter that has a working channel and a balloon into the ureter/renal pelvis via retrograde or antegrade ureteral access; inflating the catheter balloon to temporarily obstruct the ureter; infusing (instilling) a liposomal formulation that includes a chemotherapeutic agent into the working channel of the catheter; and allowing the infused liposomal formulation to dwell in the ureter and/or renal pelvis for a time sufficient to allow at least a portion of the liposomal formulation to adhere to the urothelial wall. In the methods of the invention, at least a portion of the infused chemotherapeutic-agent formulation adheres to the urothelial wall while it is instilled and dwells in the ureter and/or renal pelvis. The disclosed methods can be performed as an adjuvant therapy to other methods of treating UTUC, such as ureteroscopy ablation or resection of the tumor.



Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: SULAY D. JHAVERI
J.A. LINDEMAN & CO., PLLC
3190 FAIRVIEW PARK DRIVE, SUITE 480
FALLS CHURCH, VA 22042

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18 JAN 2018

Applicant's or agent's file reference
029.0045-WO00

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US2017/061047

International filing date (day/month/year)

10 November 2017

Priority date (day/month/year)

11 November 2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8) - A61K 9/127; A61M 25/00; A61P 35/00 (2018.01)

CPC - A61K 9/10; A61K 9/127; A61K 9/1277 (2017.08)

Applicant WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Date of completion of this opinion

27 December 2017

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2017/061047

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a)).

3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

- a. ☐ forming part of the international application as filed:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2017/061047

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 17

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 17 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claim 17 is a multiple dependent claim not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 17

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2017/061047

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3, 9, 15, and 16 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Garcia et al. (hereinafter Garcia) in view of Cook Medical Technologies LLC (hereinafter Cook).

Regarding Claim 1, Garcia discloses a method for locally delivering (Abstract, delivered for local chemotherapy) a chemotherapeutic agent (Para. [0162], treatment of the ureter with a chemotherapeutic drug suspension) to an upper tract urothelial carcinoma (UTUC) (Para. [0220], treating urethral cancer; Para. [0222], urethral transitional cell carcinoma; Para. [0116], catheter system can be modified to different thicknesses or constructions as may be appropriate for a particular application...the upper urinary tract (ureter and kidney)), comprising: A. placing a balloon catheter with a working channel (Para. [0152], a catheter (three lumens and 2 balloons)...applications in particular smaller or more challenging to reach areas of lumens or ducts, such as for example the ureter), via retrograde or antegrade ureteral access into the ureter (Para. [0162], the larger diameter catheter has been advanced over a guide wire, in a retrograde fashion, through the bladder and about 2 cm for example distally past the ureteral orifice, the smaller diameter catheter is advanced through the larger one distally until its tip resides at or closely adjacent to the distal-most limit of the ureter) and/or renal pelvis; B. inflating the catheter balloon such that the ureter is temporarily obstructed (Para. [0162], the balloon of the smaller catheter is filled with water or air so that the ureter is occluded); C. instilling a liquid formulation comprising a chemotherapeutic agent (Para. [0163], Perfusion of the treatment fluid (e.g. chemotherapeutic drug suspension)) into the working channel of the catheter (Para. [0163], through the smaller diameter catheter); but fails to explicitly disclose wherein the liquid formulation is liposomal and D. allowing the instilled liposomal formulation to dwell in the ureter and/or renal pelvis for a time sufficient to allow at least a portion of the liposomal formulation to adhere to the urothelial wall. Cook is in the field of delivering an amount of bioactive to the tissue of a patient (Abstract) via a balloon catheters to body passageways including the ureter and bladder (Paras. [0037] through [0039]) and teaches wherein the liquid formulation is liposomal (Para. [0059], may also be administered in the form of liposomes) and allowing the instilled liposomal formulation to dwell in the ureter and/or renal pelvis for a time sufficient (Para. [0062], a fluid including a chemotherapeutic drug is infused into the urethra or other body passage of a patient and maintained in contact with the passage wall for a time period sufficient; Para. [0026], "body vessel" means any body passage or lumen, including but not limited to blood coronary or peripheral vessels, esophageal, intestinal, biliary, urethral and ureteral passages) to allow at least a portion of the liposomal formulation to adhere to the urothelial wall (Para. [0062], deliver a therapeutically effective amount of the chemotherapeutic drug to the surrounding tissue; Para. [0035], increase in the amount bioactive delivered through a vessel wall may be characterized in an ex vivo assay....the bioactive present in the ureter tissue is extracted). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to modify the method of Garcia to use a liposomal formulation and allow it to dwell in the ureter for a time sufficient to allow a portion to adhere to the urothelial wall as taught by Cook. The motivation for doing so would have been to deliver the bioactive locally for a sufficient time to deliver the bioactive (Cook, Para. [0063]) and thereby effectively and locally treat the cancer.

Regarding Claim 2, modified Garcia discloses a method according to claim 1, but fails to explicitly disclose wherein the instilled liposomal formulation is allowed to dwell in the ureter and/or renal pelvis for at least about 10 minutes, about 15 minutes, about 20 minutes, about 30 minutes, about 45 minutes, about one hour, or about 2 hours. Cook teaches wherein the instilled liposomal formulation (Para. [0059], may also be administered in the form of liposomes) is allowed to dwell in the ureter and/or renal pelvis (Para. [0062], a fluid including a chemotherapeutic drug is infused into the urethra or other body passage of a patient and maintained in contact with the passage wall for a time period sufficient; Para. [0026], "body vessel" means any body passage or lumen, including but not limited to blood coronary or peripheral vessels, esophageal, intestinal, biliary, urethral and ureteral passages) for at least about 10 minutes, about 15 minutes, about 20 minutes, about 30 minutes, about 45 minutes, about one hour, or about 2 hours (Para. [0064], increase the amount of bioactive delivered to the tissue of the patient within a period of 1, 5, 15, 30, 60, 120, 300, 500 or 1000 minutes; Para. [0027], "bioactive" refers to any agent that produces an intended therapeutic effect on the body to treat or prevent conditions or diseases). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to further modify the method of Garcia to use a liposomal formulation for the time as taught by Cook. The motivation for doing so would have been to deliver the bioactive for a sufficient time to deliver the bioactive (Cook, Para. [0063]) and thereby effectively and locally treat the cancer.

Regarding Claim 3, modified Garcia discloses the method according to claim 1, wherein the catheter is a ureteral occlusion catheter (Para. [0237], device occludes the urethra proximally and distally and is a double balloon catheter made by BARD, USA, whereby two spaced balloons are inflated to occlude the urethra at the bladder neck and at a second location along the urethra, e.g., more proximally along the catheter).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2017/061047

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding Claim 9, modified Garcia discloses the method of claim 1, but fails to explicitly disclose wherein the volume of the liposomal formulation is from about 1 mL to about 15 mL. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to determine the volume of the liposomal formulation is from about 1 mL to about 15 mL, since where general conditions of the claim are disclosed in the prior art, discovering the optimum or workable ranges involves only routine skill in the art. The motivation for doing so would be to provide the correct amount of the chemotherapeutic agent to effectively treat the cancer and prevent recurrence and thereby avoid adverse life style impact and possible surgery (Garcia, Para. [0216]).

Regarding Claim 15, modified Garcia discloses the method according to any one of the proceeding claims, wherein the delivery (Para. [0217], select pathologic types of urethral recurrence can be managed with urethral therapy) of the chemotherapeutic agent (Para. [0162], treatment of the ureter with a chemotherapeutic drug suspension) is an adjuvant therapy (Para. [0217], treatment alternative to primary urethrectomy for carcinoma in situ (CIS) urethral recurrence following radical cystectomy) for the treatment of UTUC (Para. [0220], treating urethral cancer; Para. [0222], urethral transitional cell carcinoma).

Regarding Claim 16, modified Garcia discloses the method according to claim 15, wherein delivery (Para. [0217], select pathologic types of urethral recurrence can be managed with urethral therapy) of the chemotherapeutic agent (Para. [0162], treatment of the ureter with a chemotherapeutic drug suspension) is adjuvant to ureteroscopy ablation/resection (Para. [0217], treatment alternative to primary urethrectomy for carcinoma in situ (CIS) urethral recurrence following radical cystectomy) of a UTUC tumor (Para. [0220], treating urethral cancer; Para. [0222], urethral transitional cell carcinoma).

Claims 4-8 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Garcia et al. (hereinafter Garcia) in view of Cook Medical Technologies LLC (hereinafter Cook) and Khattar et al. (hereinafter Khattar).

Regarding Claim 4, modified Garcia discloses the method according to claim 1, but fails to explicitly disclose wherein the chemotherapeutic agent is a taxane. Khattar is in the field of proliposomal composition concentrates of poorly water-soluble drugs forming liposomes on rapid injection to a diluting fluid (Abstract) and teaches wherein the chemotherapeutic agent is a taxane (Para. [0132], examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel, Docetaxel, and other related taxane derivatives; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel, Docetaxel). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to specify the chemotherapeutic agent as a taxane. The motivation for doing so would have been to treat the cancer and prevent recurrence and thereby avoid adverse life style impact and possible surgery (Garcia, Para. [0216]).

Regarding Claim 5, modified Garcia discloses the method according to claim 4, but fails to explicitly disclose wherein the chemotherapeutic agent is paclitaxel, docetaxel, or cabazitaxel. Khattar teaches wherein the chemotherapeutic agent is paclitaxel, docetaxel, (Para. [0132], examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel, Docetaxel; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel, Docetaxel) or cabazitaxel. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to specify the chemotherapeutic agent as paclitaxel or docetaxel. The motivation for doing so would have been to treat the cancer and prevent recurrence and thereby avoid adverse life style impact and possible surgery (Garcia, Para. [0216]).

Regarding Claim 6, modified Garcia discloses the method according to claim 1, but fails to explicitly disclose wherein the chemotherapeutic agent is cisplatin. Khattar teaches wherein the wherein the chemotherapeutic agent is cisplatin (Para. [0132], examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel, Docetaxel... Cisplatin; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Topotecan, SN-38, Doxorubicin, Daunomycin, Cisplatin). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to specify the chemotherapeutic agent as cisplatin. The motivation for doing so would have been to treat the cancer and prevent recurrence and thereby avoid adverse life style impact and possible surgery (Garcia, Para. [0216]).

Regarding Claim 7, modified Garcia discloses the method according to claim 1, wherein the chemotherapeutic agent is administered (Para. [0153], selectively perfuse the ureter (for example) with a chemotherapeutic drug), but fails to explicitly disclose wherein it is prepared as a liposomal formulation prior to instillation by adding an aqueous solution to a proliposomal formulation of the chemotherapeutic agent. Khattar teaches wherein a liposomal formulation (Paras. [0125] through [0129], proliposomal compositions of poorly water-soluble drugs, as per the present invention comprises of: a) a poorly water-soluble drug or compound as the active principle; b) a membrane forming lipid, comprising one or more of a saturated phospholipid or an unsaturated phospholipid or mixtures thereof; c) a membrane stabilizing agent, selected from a sterol compound; d) a vehicle for the lipids, selected from a water-miscible organic solvent or mixtures thereof) of the chemotherapeutic agent is prepared prior to instillation by adding an aqueous solution to a proliposomal formulation of the chemotherapeutic agent (Para. [0110], liposomes were formed instantly on injection of the concentrates or proliposomal compositions into the diluting fluid; Para. [0170], diluting fluids that can be employed for reconstitution of the concentrates or proliposomal compositions and preparation of the liposomal compositions can be selected from, but not limited to water, saline). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention prepare a proliposomal formulation and add it to an aqueous solution. The motivation for doing so would have been to improve the stability and drug retention of the agent and thereby more effectively treat the cancer (Khattar, Abstract).

Regarding Claim 8, modified Garcia discloses the method of claim 7, but fails to explicitly disclose wherein the aqueous solution is sterile water, saline, or a buffer. Khattar teaches wherein the aqueous solution is sterile water, saline (Para. [0110], liposomes were formed instantly on injection of the concentrates or proliposomal compositions into the diluting fluid; Para. [0170], diluting fluids that can be employed for reconstitution of the concentrates or proliposomal compositions and preparation of the liposomal compositions can be selected from, but not limited to water, saline), or a buffer. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention prepare a use saline to prepare the aqueous solution. The motivation for doing so would have been to improve the stability and drug retention of the agent and thereby more effectively treat the cancer (Khattar, Abstract).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2017/061047

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Claims 10-14 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Garcia et al. (hereinafter Garcia) in view of Cook Medical Technologies LLC (hereinafter Cook), Khattar et al. (hereinafter Khattar), and US 9,445,995 B2 to Western University of Health Sciences et al. (hereinafter Western '995).

Regarding Claim 10, modified Garcia discloses the method according to claim 6, but fails to explicitly disclose wherein cisplatin is formulated into a liposomal formulation using a proliposomal powder dispersion, comprising (a) cisplatin, (b) dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC), and (c) dimyristoyl phosphatidylglycerol sodium (DMPG) wherein the weight ratios of a : b : c are 1: (2.5 - 4.5) : (1.5 - 2.5). Khattar teaches wherein cisplatin (Para. [0132], examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel, Docetaxel...Cisplatin; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Topotecan, SN-38, Doxorubicin, Daunomycin, Cisplatin) is formulated into a liposomal formulation (Para. [0077], liposomal compositions of poorly water-soluble drugs and compounds) using a proliposomal dispersion (Para. [0110], liposomes were formed instantly on injection of the concentrates or proliposomal compositions into the diluting fluid), comprising (a) cisplatin (Para. [0126], a) a poorly water-soluble drug; Para. [0132], poorly water-soluble drugs or compounds include, but are not limited to anticancer agents...examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel, Docetaxel...Cisplatin; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, Topotecan, SN-38, Doxorubicin, Daunomycin, Cisplatin), (b) dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC) (Para. [0127], b) a membrane forming lipid, comprising of one or more of a saturated phospholipid or an unsaturated phospholipid or mixtures thereof; Para. [0138], saturated phospholipids that can be employed in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention are selected from the group consisting of...Dimyristoyl Phosphatidylcholine (DMPC)), and (c) dimyristoyl phosphatidylglycerol sodium (DMPG) (Para. [0127], b) a membrane forming lipid, comprising of one or more of a saturated phospholipid or an unsaturated phospholipid or mixtures thereof; Para. [0138], saturated phospholipids that can be employed in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention are selected from the group consisting of...Dimyristoyl phosphatidyl glycerol (DMPG)). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to formulate the liposomal formulation with cisplatin, DMPC and DMPG. The motivation for doing so would have been to improve the stability and drug retention of the agent and thereby more effectively treat the cancer (Khattar, Abstract). Western '995 is in the field of phospholipid/cholesterol systems to produce proliposomal powder dispersions (Abstract) and teaches a proliposomal powder (Col. 9 Lns. 11-12, proliposomal formulation are dry powder), wherein the weight ratios of a : (b + c) are 1: (4-7); (Table 20: Active 12.5-60.0 wt%; Phospholipid 13.33-53.2 wt%; where a:(b+c)=1:(4-7) and from Table 20, active 12.5 wt% and Phospholipid=53.2% then a:(b+c) is 1:4.2). While Western '995 does not specifically teach wherein the weight ratio a:b:c are 1: (2.5 - 4.5) : (1.5 - 2.5), Western '995 does teach varying the drug to DMPC and DMPG ratio (Table 19 in Example 15 shows varying the drug to DMPC and DMPG ratio). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to document a powder proliposomal formulation; design a formulation where the ratio of active to phospholipid is 1:4.2 and to determine the optimum ratio of active to DMPC:DMPG in the formulation for maximum active bioavailability, through routine experimentation, because Western '995 teaches adjusting the ratios. The motivation to document a powder proliposomal formulation and designing the formula for the ratio of active to phospholipid is 1:4.2 would have been to provide a stable formula (Western '995, Col. 11 Lns. 45-47) and the motivation to determine the optimum ratio would have been Western teaches adjusting the ratios (Western '995, Table 19 and Example 15) and thereby treat cancer.

Regarding Claim 11, modified Garcia discloses the method according to claim 10, but fails to explicitly disclose wherein the proliposomal powder dispersion additionally comprises (d) cholesterol, wherein the weight ratios of a : b : c : d are 1 : (2.5 - 4.5) : (1.5 - 2.5) : (0.5 - 1). Western '995 teaches wherein the proliposomal powder dispersion (Col. 9 Lns. 11-12, proliposomal formulation are dry powder) additionally comprises (d) cholesterol present at a weight ratio of a: (b+c) = 1: (4-7): (0.5-1) (Table 20: Active 12.5-60.0 wt%; Phospholipid 13.33-53.2 wt% ; at active 12.5 wt% and Phospholipid=53.2% then a:(b+c) is 1:4.2; Table 20: Active: 12.5-60.0 wt% to Cholesterol: 2.96-11.84 wt% ; at 12.5 wt% Active to 11.84 wt% Cholesterol then a:d=1:0.9). Western '995 does not specifically teach a formulation wherein the weight ratios of a : b : c : d are 1 : (2.5 - 4.5) : (1.5 - 2.5) : (0.5 - 1). However, based on the teachings of Western '995, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to design a formulation where the ratio of active to cholesterol is 1:0.9, which also contains both DMPC and DMPG and to determine the optimum ratio of active to DMPC:DMPG in the formulation for maximum active bioavailability, through routine experimentation, because Western '995 teaches adjusting the ratios (Table 19 in Example 15 shows varying the drug to DMPC and DMPG ratio). The motivation to document the ratios and include cholesterol would have been to provide a stable formula (Western '995, Col. 11 Lns. 45-47) and the motivation to determine the optimum ratio would have been Western teaches adjusting the ratios (Western '995, Table 19 and Example 15) and thereby treat cancer.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2017/061047

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding Claim 12, modified Garcia fails to explicitly disclose the method according to claim 5, wherein paclitaxel is formulated into a proliposomal formulation using a proliposomal powder dispersion, comprising (a) paclitaxel, (b) dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC), and (c) dimyristoyl phosphatidylglycerol sodium (DMPG) wherein the weight ratios of a : b : c are 1 : (1-3.8) : (0.4-1.5). Khattar teaches wherein paclitaxel (Para. [0132], examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel) is formulated into a proliposomal formulation (Para. [0076], proliposomal compositions of poorly water-soluble drugs and compounds) using a proliposomal dispersion (Para. [0110], proliposomal compositions into the diluting fluid), comprising (a) paclitaxel (Para. [0126], a poorly water-soluble drug; Para. [0132], poorly water-soluble drugs or compounds include, but are not limited to anticancer agents... examples of anticancer agents that can be utilized in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention include Paclitaxel; Claim 4, compounds belong to the class of anticancer agents selected from Paclitaxel), (b) dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC) (Para. [0127], b) a membrane forming lipid, comprising of one or more of a saturated phospholipid or an unsaturated phospholipid or mixtures thereof; Para. [0138], saturated phospholipids that can be employed in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention are selected from the group consisting of...Dimyristoyl Phosphatidylcholine (DMPC)), and (c) dimyristoyl phosphatidylglycerol sodium (DMPG) (Para. [0127], b) a membrane forming lipid, comprising of one or more of a saturated phospholipid or an unsaturated phospholipid or mixtures thereof; Para. [0138], saturated phospholipids that can be employed in the concentrates or proliposomal compositions of the present invention are selected from the group consisting of...Dimyristoyl phosphatidylglycerol (DMPG)). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to formulate the liposomal formulation with paclitaxel, DMPC and DMPG. The motivation for doing so would have been to improve the stability and drug retention of the agent and thereby more effectively treat the cancer (Khattar, Abstract). Western '995 teaches a proliposomal powder (Col. 9 Lns. 11-12, proliposomal formulation are dry powder), wherein the weight ratios of a : (b + c) is 1 : (1.4-5.3) (Table 20: Active 12.5-60.0 wt%; Phospholipid 13.33-53.2 wt% ; where a:(b+c)=1.4-5.3) and from Table 20 at active 12.5 wt% and Phospholipid=53.2% then a:(b+c) is 1:4.2). While Western '995 does not specifically teach wherein the weight ratio a:b:c are 1 : (1-3.8) : (0.4-1.5). Western '995 does teach varying the drug to DMPC and DMPG ratio (Table 19 in Example 15 shows varying the drug to DMPC and DMPG ratio). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to document a powder proliposomal formulation; design a formulation where the ratio of active to phospholipid is 1:4.2 and to determine the optimum ratio of active to DMPC:DMPG in the formulation for maximum active bioavailability, through routine experimentation, because Western '995 teaches adjusting the ratios. The motivation to document a powder proliposomal formulation and designing the formula for the ratio of active to phospholipid is 1:4.2 would have been to provide a stable formula (Western '995, Col. 11 Lns. 45-47) and the motivation to determine the optimum ratio would have been Western teaches adjusting the ratios (Western '995, Table 19 and Example 15) and thereby treat cancer.

Regarding Claim 13, modified Garcia discloses the method according to claim 12, but fails to explicitly disclose wherein the proliposomal powder dispersion additionally comprises (d) cholesterol, wherein the weight ratios of a : b : c : d are 1 : (1-3.8) : (0.4-1.5) : (0.5-1). Western '995 teaches wherein the proliposomal powder dispersion (Col. 9 Lns. 11-12, proliposomal formulation are dry powder) additionally comprises (d) cholesterol present at a weight ratio of a : (b+c) : d is 1 : (1.4-5.3) : (0.5-1) (Table 20: Active 12.5-60.0 wt%; Phospholipid 13.33-53.2 wt% ; at active 12.5 wt% and Phospholipid=53.2% then a:(b+c) is 1:4.2; Table 20: Active: 12.5-60.0 wt% to Cholesterol: 2.96-11.84 wt% ; i.e. for 12.5 wt% Active to 11.84 wt% Cholesterol then a:d=1:0.9). Western '995 does not specifically teach a formulation wherein the weight ratios of a : b : c : d are 1 : (1-3.8) : (0.4-1.5) : (0.5-1). However, based on the teachings of Western '995, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to design a formulation where the ratio of active to cholesterol is 1:0.9, which also contains both DMPC and DMPG and to determine the optimum ratio of paclitaxel to DMPC:DMPG in the formulation for maximum active bioavailability, through routine experimentation, because Western '995 teaches adjusting the ratios (Table 19 in Example 15 shows varying the drug to DMPC and DMPG ratio). The motivation to document the ratios and include cholesterol would have been to provide a stable formula (Western '995, Col. 11 Lns. 45-47) and the motivation to determine the optimum ratio would have been Western teaches adjusting the ratios (Western '995, Table 19 and Example 15) and thereby treat cancer.

Regarding Claim 14, modified Garcia discloses the method according to claim 12, but fails to explicitly disclose wherein the proliposomal powder dispersion additionally comprises (d) mannitol, wherein the weight ratios of a : b : c : d are 1 : (1-3.8) : (0.4-1.5) : (1-3). Western '995 teaches wherein the proliposomal powder dispersion (Col. 9 Lns. 11-12, proliposomal formulation are dry powder) additionally comprises mannitol (Col. 14 Lns. 62-63, some embodiments, the formulation comprises the dispersant, mannitol), wherein the weight ratio of a : (b+c) : d is 1 : (1.4-5.3) : (1-3) (Table 20: Active 12.5-60.0 wt%; Phospholipid 13.33-53.2 wt% ; where a:(b+c)=1:(4-7) and from Table 20, active 12.5 wt% and Phospholipid=53.2% then a:(b+c) is 1:4.2; Col. 14 Ln. 67 through Col. 15 Ln. 1, ratio of dispersant to testosterone that ranges from 0.40:1.0 to 1.5:1.0; i.e. where testosterone is the active: a:d=1:(0.7-2.5)). Western '995 does not specifically teach a formulation wherein the weight ratios of a : b : c : d are 1 : (1-3.8) : (0.4-1.5) : (1-3). However, based on the teachings of Western '995, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time of the invention to design a formulation where the ratio of active to phospholipids to mannitol is 1:4.2:(0.7-2.5), where the phospholipids are a combination of both DMPC and DMPG and to determine the optimum ratio of paclitaxel to DMPC:DMPG in the formulation for maximum active bioavailability, through routine experimentation, because Western '995 teaches adjusting the ratios. The motivation include mannitol at this level would be as a pharmaceutical excipient to improve dispersion of the powder (Western '995, Col. 13 Lns. 19-52) and the level of combined phospholipids would have been to provide a stable formula (Western '995, Col. 11 Lns. 45-47) and the motivation to determine the optimum ratio would have been Western teaches adjusting the ratios (Western '995, Table 19 and Example 15) and thereby treat cancer.

Claims 1-16 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 029.0045-WO00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/061047	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 November 2017	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 11 November 2016
Applicant WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/061047

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 17
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/061047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/127; A61M 25/00; A61P 35/00 (2018.01)

CPC - A61K 9/10; A61K 9/127; A61K 9/1277 (2017.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

USPC - 424/450; 604/48; 604/83 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2009/0171241 A1 (GARCIA et al) 02 July 2009 (02.07.2009) entire document	1-16
Y	US 2014/0172118 A1 (COOK MEDICAL TECHNOLOGIES LLC) 19 June 2014 (19.06.2014) entire document	1-16
Y	US 2009/0017105 A1 (KHATTAR et al) 15 January 2009 (15.01.2009) entire document	4-8, 10-14
Y	US 9,445,995 B2 (WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES et al) 20 September 2016 (20.09.2016) entire document	10-14
P,X	WO 2017/120586 A1 (WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES et al) 13 July 2017 (13.07.2017) entire document	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 December 2017

Date of mailing of the international search report

18 JAN 2018

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774