



(12) PATENT

(19) NO

(11) 336208

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20131544	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.02.18 PCT/EP2002/001714
(22)	Inng.dag	2013.11.19	(85)	Videreføringsdag	2013.11.19
(24)	Løpedag	2002.02.18	(30)	Prioritet	2001.02.19, GB, 0104072 2001.10.17, GB, 0124957
(41)	Alm.tilgj	2003.10.17			
(45)	Meddelt	2015.06.15			
(62)	Avdelt fra	20130045, med inndato 2013.01.09			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, CH-4056 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Jeanette Marjorie Wood, In den Kleematten 18, CH-4105 BIEL-BENKEN, Sveits Terence O'Reilly, Drahtzugstrasse 51, CH-4057 BASEL, Sveits Heidi Lane, Lehenmattstrasse 189, CH-4052 BASEL, Sveits			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet samt farmasøytisk sammensetning
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

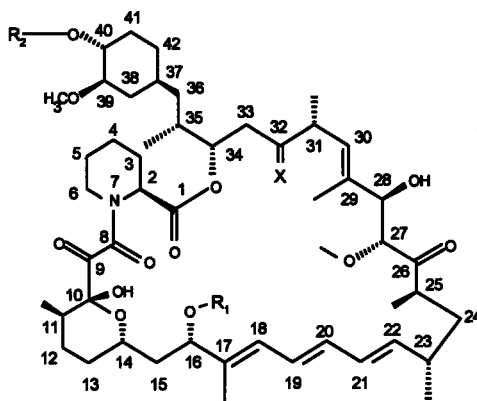
Rapamycinderivater har interessante effekter ved behandling av solide tumorer, eventuelt i kombinasjon med et kjemoterapeutisk middel.

Cancerbehandling

Foreliggende oppfinnelse angår en ny anvendelse, i særdeleshet en ny anvendelse av en forbindelsesgruppe omfattende rapamycin og derivater derav.

5

Rapamycin er et kjent makrolid antibiotikum, fremstilt av *Streptomyces Hygroscopicus*. Egnete derivater av rapamycin inkluderer for eksempel forbindelser med formel I



der

R_1 er CH_3 eller C_{3-6} -alkynyl,

10 R_2 er H eller $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, og

X er $=\text{O}$, (H,H) eller (H,OH)

forutsatt at R_2 er forskjellig fra H når X er $=\text{O}$ og R_1 er CH_3 .

Forbindelser med formel I er beskrevet for eksempel i WO 94/09010, WO 95/16691

15 eller WO 96/41807. De kan fremstilles som beskrevet eller ved fremgangsmåter analoge med de beskrevet i disse referansene.

Mulige forbindelser kan være 32-deoksorapamycin, 16-pent-2-ynyloksy-32-

deoksorapamycin, 16pent -2-ynyloksy-32(S)-dihydro-rapamycin, 16-pent-2-ynyloksy-

20 32(S)-dihydro-40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin og, mer foretrukket, 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin (heretter referert til som forbindelse A), beskrevet som eksempel 8 i WO 94/09010.

Forbindelser med formel I har på bakgrunn av den observerte aktivitet, for eksempel

25 binding til makrofilin-12 (også kjent som FK-506-bindende protein eller FKBP-12), for eksempel som beskrevet i WO 94/09010, WO 95/16691 eller WO 96/41807, funnet å

være nyttig for eksempel som et immunsuppressivt middel, for eksempel ved behandling av akutte avstøtningsreaksjoner. Det er nå funnet at forbindelser med formel I har potente, anti-proliferative egenskaper som gjør dem nyttige innen cancerkjemoterapi, spesielt av faste tumorer, spesielt av fremskredne faste tumorer. Det er fortsatt behov for utvidelse av kappløpet om cancerbehandling av faste tumorer, spesielt i de tilfeller der behandling med anticancerforbindelser ikke er forbundet med regresjon eller stabilisering av sykdommen.

Foreliggende oppfinnelse omfatter 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet, der 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin administreres ved en daglig dose fra 0,1 til 25 mg som en enkelt dose eller i delte doser.

Omfattet av foreliggende oppfinnelse er også farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling faste tumorer i ekskresjonssystemet.

Med betegnelsen faste tumorer menes tumorer i ekskresjonssystemet (for eksempel nyre, nyrebekken, urinleder, blære, andre og uspesifiserte urinorganer).

Betegnelsen "faste tumorer" som beskrevet her kan også bety tumorer og/eller metastaser (lokalisert hvor som helst) annet enn lymfekreft, for eksempel hjernetumorer og andre sentralnervesystemtumorer (for eksempel tumorer i hjernehinne, hjerne, ryggmarg, kraniale nerver og andre deler av sentralnervesystemet, for eksempel glioblastomer eller medulla blastomer); hode- og/eller halscancer; brysttumorer; tumorer i sirkulasjonssystemet (for eksempel hjerte, mediastinum og pleura, og andre intratorakale organer, vaskulære tumorer og tumorassosiert vaskulært vev); tumorer i ekskresjonssystemet (for eksempel nyre, nyrebekken, urinleder, blære, andre og uspesifiserte urinorganer); gastrointestinale kanaltumorer (for eksempel spiserør, mage, tynntarm, tykktarm, kolorektale tumorer, rektosigmoid forbindelsestumorer, rektum, anus og analkanalen), tumorer som involverer lever og intrahepatiske gallekanaler, gallebære og andre og uspesifiserte deler av gallekanalen, bukspytt, andre og fordøyelsesorganer); hode og hals; munnhule (leppe, tunge, gomme, munn-gulv, gane og andre deler av munnen, ørespyttkjertel og andre deler av spyttkjertlene, mandler, orofarynx, nasofarynx, pyriform sinus, hypofarynx og andre steder på leppen,

munnhulen og farynx); forplantningssystemtumorer (for eksempel vulva, vagina, cervix uteri, korpus uteri, uterus, ovarie og andre steder forbundet med kvinnelige kjønnsorganer, placenta, penis, prostata, testis og andre steder forbundet med mannlige kjønnsorganer); tumorer i respirasjonskanalen (for eksempel nesehule og mellomøre, aksessoriske sinuser, larynks, trakea, bronchus og lunger (for eksempel småcellet lungecancer eller ikke-småcellet lungecancer); tumorer i skjelettsystemet (for eksempel ben- og leddbrusk i ben og armer, benbrusk og andre steder); tumorer i huden (for eksempel malignt melanom i huden, ikke-melanom huscancer, basalcellekarsinom i huden, skvamøst cellekarsinom i huden, mesoteliom, Kaposis sarkom); og tumorer som involverer annet vev, inkludert perifere nerver og det autonome nervesystem, bindevev og bløtvev, retroperitoneum og peritoneum, øye og vedheng, tyroidia, binyrer og andre endokrine kjertler og beslektede strukturer, sekundære og uspesifiserte maligne neoplasmaer i lymfeknuter, sekundære maligne neoplasmaer i respirasjons- og fordøyelsessystemet og sekundære maligne neoplasmaer fra andre steder.

15

Når det tidligere og heretter nevnes en tumor, en tumorsykdom, et karsinom eller en cancer, kan også metastaser av det opprinnelige organ eller vev og/eller fra et annet sted også innbefattes eller tillegges uansett plassering av tumoren og/eller metastasen.

20 Videre er det mulig basert på beskrivelsen heri å benytte

1.6 Fremgangsmåte for behandling av en sykdom forbundet med deregulert angiogenese hos et individ med behov for det, omfattende administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I.

25

1.7 Fremgangsmåte for å inhibere eller kontrollere den deregulerte angiogenese hos et individ med behov for det, omfattende administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I.

30

1.8 Fremgangsmåte for å øke aktiviteten til et kjemoterapeutisk middel eller for å overvinne resistens mot et kjemoterapeutisk middel hos et individ med behov for det, omfattende administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I, enten samtidig eller etter det kjemoterapeutiske middel.

35

1.9 Fremgangsmåte ifølge 1.8, der det kjemoterapeutiske middel er en inhibitor av signaltransduksjonsveien rettet enten mot vertsceller eller prosesser involvert i

tumordannelse og/eller metastasedannelse eller utnyttet av tumorcellene ved proliferering, overlevelse, differensiering eller utvikling av medikamentresistens.

- 1.10 Fremgangsmåte som antydnet ovenfor, der rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I administreres periodevis.

5

CC1779 er et rapamycinderivat, dvs. 40-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-2-metylpropanoat]-rapamycin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og er beskrevet for eksempel i U.S. patent 5 362 718. ABT578 er et 40-substituert rapamycinderivat som ytterligere omfatter en dien-reduksjon.

10

Eksempler på sykdommer forbundet med deregulert angiogenese inkluderer for eksempel neoplastiske sykdommer, for eksempel faste tumorer. Angiogenese ansees som en forutsetning for disse tumorer som vil gro utover en viss diameter, for eksempel 1-2 mm.

15

Videre er det mulig basert på beskrivelsen heri å benytte

- 2.1 Forbindelse med formel I for anvendelse ved en hvilken som helst av fremgangsmåtene definert under 1.1 til 1.5 ovenfor.
- 2.2 Rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I for anvendelse i en hvilken som helst fremgangsmåte definert under 1.6 til 1.10 ovenfor eller 7 nedenfor.
- 3.1 Forbindelse med formel I for anvendelse ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en hvilken som helst fremgangsmåte definert under 1.1 til 1.5 ovenfor.
- 3.2 Rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I for anvendelse ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en hvilken som helst fremgangsmåte definert under 1.6 til 1.10 ovenfor eller 7 nedenfor.
- 4.1 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en hvilken som helst fremgangsmåte definert under 1.1 til 1.5 ovenfor, omfattende en forbindelse med formel I sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere.
- 4.2 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i en hvilken som helst fremgangsmåte definert under 1.6 til 1.10 ovenfor eller 7 nedenfor, omfattende

35

rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere.

- 5.1 5 Farmasøytisk kombinasjon omfattende a) et første middel som er rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, og b) et ko-middel som er et kjemoterapeutisk middel, for eksempel som definert senere.
- 5.2 10 Farmasøytisk kombinasjon omfattende en mengde av a) et første middel som er rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, og b) et ko-middel som er et kjemoterapeutisk middel utvalgt fra forbindelsene definert under paragraf (iv) eller (v) nedenfor, for å frembringe en synergistisk terapeutisk effekt.
6. 15 Fremgangsmåte som definert ovenfor, omfattende ko-administrering, for eksempel samtidig eller etterfølgende, av en terapeutisk effektiv mengde av rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, og en annen medikamentsubstans der den andre substansen er et kjemoterapeutisk middel, for eksempel som antydnet senere.
7. 20 Fremgangsmåte for å behandle posttransplantasjonslymfoproliferative forstyrrelser eller en lymfecancer, for eksempel for behandling av tumorinvasivitet eller symptomer forbundet med slik tumorvekst hos et individ med behov for dette, omfattende ko-administrering til individet, for eksempel samtidig eller etterfølgende, av rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CC1779, ABT578 eller en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A
25 og en annen medikamentsubstans, der den andre medikamentsubstansen er et kjemoterapeutisk middel, for eksempel som antydnet senere.

Med betegnelsen "lymfecancer" menes for eksempel tumorer i blod og lymfesystem (for eksempel Hodgkin's sykdom, non-Hodgkin's lymfom, Burkitt's lymfom, AIDS-relaterte lymfomer, maligne immunproliferative sykdommer, multippelt myelom og malignt plasmacelle neoplasma, lymfoid leukemi, myeloid leukemi, akutt eller kronisk lymfocytt leukemi, monocytt leukemi, andre leukemier av spesifisert celletype, leukemi av uspesifisert celletype, andre og uspesifiserte maligne neoplasmaer av lymfoid, hematopoietisk og beslektet vev, for eksempel diffust storcellelymfom, T-cellelymfom
35 eller kutanøst T-cellelymfom).

Med betegnelsen ”kjemoterapeutisk middel” menes spesielt et hvilket som helst kjemoterapeutisk middel, forskjellig fra rapamycin eller et derivat derav som kan inkludere

- i. en aromataseinhibitor,
- 5 ii. et antiøstrogen, et antiandrogen (spesielt i tilfellet prostatacancer) eller en gonadorelinagonist,
- iii. en topoisomerase I-inhibitor eller en topoisomerase II-inhibitor,
- iv. et mikrotubuliaktivt middel, et alkyleringsmiddel, en antineoplastisk antimetabolitt eller en platinaforbindelse,
- 10 v. en forbindelse som målsøker/reducerer en protein- eller lipidkinase aktivitet eller et protein- lipidfosfataseaktivitet, en ytterligere antiangiogeneseforbindelse eller en forbindelse som induserer celledifferensieringsprosesser,
- vi. en bradikinin 1-reseptor eller en angiotensin II-antagonist,
- vii. en syklooksigenaseinhibitor, et bisfosfonat, en histondeacetylaseinhibitor, en heparanaseinhibitor (forhindrer heparansulfatdegradering), for eksempel PI-88, en biologisk responsmodifikator, fortrinnsvis et lymfokin eller interferoner, for eksempel interferon- γ , en ubikitineringsinhibitor eller en inhibitor som blokkerer anti-apoptotiske reaksjonsveier,
- 15 viii. en inhibitor av Ras-onkogene isoformer, for eksempel H-Ras, K-Ras eller N-Ras, eller en farnesyltransferaseinhibitor, for eksempel L-744832 eller DK8G557.
- ix. en telomeraseinhibitor, for eksempel telomestatin,
- x. en proteaseinhibitor, en matriks-metalloproteinaseinhibitor, en metionin aminopeptidaseinhibitor, for eksempel bengamid eller et derivat derav, eller en proteosominhibitor, for eksempel PS-341.

25

Betegnelsen ”aromataseinhibitor” slik det anvendes her i dokumentet, angår en forbindelse som inhiberer østrogenproduksjonen, dvs. konverteringen av substansene adrostendion og testosteron til østron og estradiol. Betegnelsene inkluderer, men er ikke begrenset til steroider, spesielt atamestan, exemestan og formestan og i særdeleshet ikke-steroider, spesielt aminoglutetimid, rogletimid, pyridoglutetimid, trilostan, testolacton, ketokonazol, vorozol, fadrozol, anastrozol og letrozol. Exemestan kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket ”AROMASIN”. Formestan kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket ”LENTARON”. Fadrozol kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket ”AFEMA”. Anastrozol kan administreres, for eksempel i formen som den

35

markedsføres under, for eksempel under varemerket "ARIMIDEX". Fadrozol kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket "AFEMA". Letrozol kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket "FEMARA" eller "FEMAR".

5 Aminoglutetimid kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket "ORIMETEN". En kombinasjon ifølge oppfinnelsen som omfatter et kjemoterapeutisk middel som er aromataseinhibitor, er særlig nyttig for behandling av hormonreseptorpositive tumorer, for eksempel brysttumorer.

10

Betegnelsen "antiøstrogen" slik det anvendes her i dokumentet angår en forbindelse som antagoniserer effekten av østrogener på østrogenreseptornivået. Betegnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til tamoxifen, fulvestrant, raloxifen og raloxifenhydroklorid. Tamoxifen kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket "NOLVADEX".

15

Raloxifenhydroklorid kan administreres, for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket "EVISTA". Fulvestrant kan formuleres som beskrevet i U.S. 4 659 516 eller den kan administreres for eksempel i formen som den markedsføres under, for eksempel under varemerket "FASLODEX". En kombinasjon ifølge oppfinnelsen som omfatter et kjemoterapeutisk middel som er et antiøstrogen, er særlig nyttig for behandling av østrogenreseptorpositive tumorer, for eksempel brysttumorer.

20

Betegnelsen "anti-androgen" slik det anvendes her i dokumentet, angår en hvilken som helst substans som er i stand til å inhibere de biologiske effekter av androgene hormoner og inkluderer, men er ikke begrenset til bicalutamid ("CASODEX"), som kan formuleres for eksempel som beskrevet i U.S. 4 636 505.

25

Betegnelsen "gonadorelin agonist" slik det anvendes her i dokumentet, inkluderer, men er ikke begrenset til abarelix, goserelin og goserelin acetat. Goserelin er beskrevet i U.S. 4 100 274 og kan administreres for eksempel i formen den markedsføres under, for eksempel under varemerket "ZOLADEX". Abarelix kan formuleres for eksempel som beskrevet i U.S. 5 843 901.

30

Betegnelsen "topoisomerase I-inhibitor" slik det anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptotecin og det

35

makromolekylære camptotecinkonjugatet PNU-166148 (forbindelse A1 i WO 99/17804). Irinotecan kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "CAMPTOSAR". Topotecan kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "HYCAMTIN".

Betegnelsen "topoisomerase II-inhibitor" slik det anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til antrasykliner slik som doxorubicin (inkludert liposomformuleringer, for eksempel "CAELYX"), daunorubicin, epirubicin, idarubicin og nemorubicin, antrakinonmitoxantron og losoxantron, og podofillotoksinene etoposid og teniposid. Etoposid kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "ETOPOPHOS". Teniposid kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "VM 26-BRISTOL". Doxorubicin kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "ADRIBLASTIN". Epirubicin kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "FARMORUBICIN". Idarubicin kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "ZAVEDOS". Mitoxantron kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "NOVANTRON".

Betegnelsen "mikrotubuliaktivt middel" angår mikrotubulistabiliserende og mikrotubulidestabiliserende midler inkluderer, men ikke begrenset til taxaner, for eksempel paclitaxel og docetaxel, vinca alkaloider, for eksempel vinblastin, spesielt vinblastinsulfat, vincristin, spesielt vincristinsulfat og vinorelbin, discodermolider og epotiloner og derivater derav, for eksempel epotilon B eller et derivat derav. Paclitaxel kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel "TAXOL". Docetaxel kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "TAXOTERE". Vinblastinsulfat kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "VINBLASTIN R.P.". Vincristinsulfat kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "FARMISTIN". Discodermolid kan oppnås for eksempel som beskrevet i U.S. 5 010 099.

Betegnelsen "alkyleringsmiddel" slik det anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til syklofosamid, ifosfamid, mefalan eller nitrosurea ("BCNU" eller

”Gliadel”). Syklofosamid kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket ”CYCLOSTIN”. Ifosfamid kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket ”HOLOXAN”.

5

Betegnelsen ”antineoplastisk antimetabolitt” inkluderer, men er ikke begrenset til 5-fluoruracil, capecitabin, gemcitabin, metotrexat og edatrexat. Capecitabin kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket ”XELODA”. Gemcitabin kan administreres for eksempel i formen det

10

markedsføres under, for eksempel under varemerket ”GEMZAR”.

Betegnelsen ”platinaforbindelse” slik den anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til carboplatina, cis-platina og oxaliplatina. Carboplatina kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under

15

varemerket ”CARBOPLAT”. Oxaliplatina kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket ”ELOXATIN”.

20

Betegnelsen ”forbindelser som målsøker, reduserer en protein- eller lipidkinaseaktivitet eller ytterligere antiangiogenetiske forbindelser” slik den anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til proteintyrosinkinase og/eller serin- og/eller treoninkinaseinhibitorer eller lipidkinaseinhibitorer, for eksempel forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til den epidermale vekstfaktorfamilien av reseptortyrosinkinaser (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 som homo- eller heterodimerer), den vaskulære endoteliale vekstfaktorfamilien av reseptortyrosinkinaser (VEGFR), de

25

plateavledete vekstfaktorreseptorer (PDGFR), fibroblastvekstfaktorreseptorene (FGFR), insulinliknende vekstfaktorreseptor-1 (IGF-1 R), Trk-reseptor tyrosinekinasefamilien,

30

Axl-reseptor tyrosinkinasefamilien, Ret-reseptor tyrosinkinase, Kit/SCFR-reseptor tyrosinkinase, medlemmer av c-Abl-familien og deres genfusjonsprodukter (for eksempel BCR-Abl), medlemmer av proteinkinase-C (PKC) og Raf-familien av

35

serin/treoninkinaser, medlemmer av MEK, SRC, JAK, FAK, PDK eller PI(3)-kinasefamilien, eller av PI(3)-kinasebeslektet kinasefamilie, og/eller medlemmer av syklinavhengig kinasefamilie (CDK) og antiangiogenetiske forbindelser med en annen aktivitetmekanisme, for eksempel ikke beslektet med protein- eller lipidkinaseinhibisjon. Forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til VEGFR er i særdeleshet forbindelser, proteiner eller antistoffer som inhiberer VEGF-reseptortyrosinkinase, inhiberer en VEGF-reseptor eller binder til VEGF, og er i

særdeleshet i forbindelser, proteiner eller monoklonale antistoffer beskrevet generelt og spesielt i WO 98/35958, for eksempel 1-(4-kloranilin)-4-(4-pyridylmetyl)ftalazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for eksempel suksinatet, eller i WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 og EP 0 769 947; de

5 beskrevet av M. Prewett et al., i *Cancer Research* 59 (1999) 5209-5218, ved F. Yuan et al., i *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, bind 93, s. 14765-14770, Des. 1996, av Z. Zhu et al., i *Cancer Res.* 58, 1998, 3209-3214, og av J. Mordenti et al., i *Toxicologic Pathology*, bind 27, nr. 1, s. 14-21, 1999; i WO 00/37502 og WO 94/10202; "Angiostatin", beskrevet av M. S. O'Reilly et al., *Cell* 79, 1994, 315-328; "Endostatin" beskrevet av M.

10 S. O'Reilly et al., *Cell* 88, 1997, 277-285; antranilinsyreamid; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; eller anti-VEGF antistoffer eller anti-VEGF-reseptorantistoffer, for eksempel RhuMab.

Antistoffer betyr intakte monoklonale antistoffer, polyklonale antistoffer,

15 multispesifikke antistoffer dannet fra minst to intakte antistoffer, og antistoffragmenter så lenge de utøver den ønskete biologiske aktivitet.

Forbindelser med målsøkende, reduserende eller inhiberende aktivitet på den epidermale vekstfaktorreseptorfamilien er spesielt forbindelser, proteiner eller

20 antistoffer som inhiberer medlemmer av EGF-reseptor tyrosinkinasefamilien, for eksempel EGF-reseptor, ErbB2, ErbB3 og ErbB4 eller som binder til EGF eller EGF-beslektede ligander, og er i særdeleshet i forbindelser, proteiner eller monoklonale antistoffer, beskrevet generelt og spesielt i WO 97/02266, for eksempel forbindelsen i eksempel 39, eller i EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0 520 722, EP 0 566 226,

25 EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5 747 498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 og spesielt, WO 96/30347 (for eksempel forbindelse kjent som CP 358774), WO 96/33980 (for eksempel ZD1839) og WO 95/03283 (for eksempel forbindelse ZM105180); for eksempel trastuzumab ("Herpetin"), cetuximab, Iressa, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11,

30 E6.3 eller E7.6.3.

Forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til PDGFR er spesielt forbindelser som inhiberer PDGF- reseptoren, for eksempel et N-fenyl-2-pyrimidin-amin derivat, for eksempel imatinib.

Forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til c-AbI-familiemedlemmene og deres genfusjonsprodukter, er for eksempel et N-fenyl-2-pyrimidin-amin derivat, for eksempel imatinib; PD180970; AG957; eller NSC680410.

- 5 Forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til proteinkinase C-, Raf-, MEK-, SRC-, JAK-, FAK- og PDK-familimedlemmene eller PI(3)-kinase eller PI(3)-kinasebeslektede familiemedlemmer, og/eller medlemmer av den syklinavhengige kinasefamilien (CDK) er spesielt de staurosporinderivatene beskrevet i EP 0 296 110, for eksempel midostaurin; eksempler på ytterligere forbindelser inkluderer UCN-01,
 10 safingol, BAY 43-9006, Bryostatin 1, Perifosine; Ilmofosine; RO318220 og RO320432; GO6976; Isis3521; eller LY333531/LY379196.

Ytterligere antiangiogene forbindelser er for eksempel thalidomid ("THALOMID") og TNP-470.

15

Forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til en protein- eller lipidfosfatase er for eksempel inhibitorer av fosfatase 1, fosfatase 2A, PTEN eller CDC25, for eksempel okadainsyre eller et derivat derav.

- 20 Forbindelser som induserer celledifferensieringsprosesser er for eksempel retinoinnsyre, α -, γ - eller δ -tokoferol eller α -, γ - eller δ -tokotrienol.

- Betegnelsen syklooksygenaseinhibitor slik den anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til for eksempel celecoxib ("Celebrex"), rofecoxib ("Vioxx"),
 25 etoricoxib, valdecoxib eller en 5-alkyl-2-arylamino-fenyleddiksyre, for eksempel 5-metyl-2-(2'-klor-6'-fluoranilin)fenyleddiksyre.

- Betegnelsen "histondeacetylaseinhibitor" slik den anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til MS-27-275, SAHA, pyroksamid, FR-901228 eller
 30 valproinsyre.

- Betegnelsen "bisfosfonater" slik den anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til etridonin-, clodronin-, tiludronin-, pamidronin-, alendronin-, ibandronin-, risedronin- og zoledroninsyre. "Etridroninsyre" kan administreres for eksempel i formen
 35 det markedsføres under, for eksempel under varemerket "DIDRONEL".

"Clodroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for

eksempel under varemerket "BONEFOS". "Tiludroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "SKELID". "Pamidroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "ARELIA". "Alendroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "FOSAMAX". "Ibandroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "BONDRANAT". "Risedroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "ACTONEL". "Zoledroninsyre" kan administreres for eksempel i formen det markedsføres under, for eksempel under varemerket "ZOMETA".

Betegnelsen "matriks-metalloproteinaseinhibitor" slik den anvendes her i dokumentet inkluderer, men er ikke begrenset til kollagen peptidomimetiske og ikke-peptidomimetiske inhibitorer, tetrasyklinderivater, for eksempel hydroksamatpeptidomimetisk inhibitor batimastat og dens oralt biotilgjengelige analog marimastat, prinomastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211 eller AAJ996.

Forbindelsene som anvendes som aktive ingredienser i kombinasjonene ifølge oppfinnelsen, kan fremstilles og administreres som beskrevet i de siterte dokumenter. Det er også mulig å kombinere flere enn to atskilte aktive ingredienser som beskrevet ovenfor, dvs. en farmasøytisk kombinasjon kan inkludere tre eller flere aktive ingredienser. Videre er det første middelet og ko-middelet ikke identiske ingredienser.

Anvendelse av forbindelsene med formel I til behandling av faste tumorer, slik det er spesifisert ovenfor, kan demonstreres i dyreforsøk så vel som i kliniske tester, for eksempel, i henhold til fremgangsmåtene beskrevet nedenfor.

A. In vitro

A.1 Antiproliferativ aktivitet i kombinasjon med andre substanser

En cellelinje, for eksempel cellelinjen A549 resistent mot cellelinje A (IC_{50} i det lave nM-området) versus de sammenliknbare forbindelsene A-resistente KB-31 og HCT116-linjene (IC_{50} i μ M-området), tilsettes til 96-brønners plater (1500 celler/brønn i 100 μ l medium) og inkuberes i 24 timer. Deretter lages en togangers fortyningsserie av hver forbindelse (forbindelse med formel I eller et kjent kjemoterapeutisk middel) i atskilte rør (starter ved 8 x IC_{50} for hver forbindelse) enten alene eller i kombinasjoner av par

og fortyningene tilsettes brønnene. Cellene reinkuberes deretter i tre dager. Metylenblå-farging utføres på dag 4 og mengden av bundet fargestoff (proporsjonalt med antall overlevende celler som binder fargestoffet) bestemmes. IC₅₀ bestemmes deretter ved anvendelse av Calcsyn-programmet, som frembringer en måling av interaksjonen, nemlig den såkalte ikke-ekskluderende kombinasjonsindeks (CI), der: CI ~ 1 = interaksjonen er tilnærmet additiv; 0,85 - 0,9 = noe synergisme; < 0,85 = synergi. I denne analysen viser forbindelsene med formel I interessant anti-proliferativ aktivitet i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel. For eksempel ble de følgende CI-verdier oppnådd med en kombinasjon av forbindelse A og cisplatina, paclitaxel, gemcitabin og doxorubicin, som viste synergistiske effekter.

	CI			
cellelinje	cisplatina	paclitaxel	gemcitabin	doxorubicin
KB-31	0,74	0,9	0,79	0,7
A549	0,47	0,74	0,76	0,64
HCT116	0,47	0,3	0,9	0,52

I denne analysen fremmet videre forbindelse A tap av A549-cellelevedyktighet og celledød når den ble anvendt i kombinasjon med gemcitabin.

15

A.2 Antiangiogeneseaktivitet

In vitroanalyse av den anti-proliferative aktivitet til rapamycin eller et derivat derav, for eksempel forbindelse A, mot endotelceller fra human umbilicalvene (HUVEC) viste IC₅₀-verdier på 120 ± 22 pM og 841 ± 396, og >10 000 pM for henholdsvis VEGF- og bFGF- og FBS-stimulert proliferering. I tillegg ble ingen betydelige effekter av forbindelse A på bFGF-stimulert normal, human, dermal fibroblast (NHDF) proliferering i det samme konsentrasjonsområde. Disse resultater antyder at forbindelse A inhiberer proliferering av HUVEC, og er særlig potent mot VEGF-indusert proliferering, der VEGF er en pro-angiogen nøkkelfaktor.

25

B. In vivo

I de følgende analyser uttrykkes antitumoraktivitet som T/C % (gjennomsnittlig økning i tumorvolum av behandlede dyr dividert på gjennomsnittlig økning av tumorvolum i kontrolldyr multiplisert med 100) og prosent regresjon (tumorvolum minus initialt tumorvolum dividert med det initiale tumorvolumet og multiplisert med 100).

30

B.1 Aktivitet i A549 human lungetumor xenotransplantater

Fragmenter av A549-tumorer (omtrent 25 mg; avledet fra cellelinjen CCL185, ATCC, Rockville MD, USA) transplanteres subkutant under den venstre flanke av Balb/C nakne mus. Behandling startes på dag 7 eller dag 12 etter tumortransplantasjonen.

5 Forbindelsen som skal testes administreres p.o. en gang pr. dag fra dag 7/12 til dag 38/55. I denne analysen, når det administreres ved en daglig dose varierende fra 0,1 mg/kg til 2,5 mg/kg, utøver forbindelsene med formel I en doseavhengig inhibisjon av tumorvekst; for eksempel resulterte et representativt eksperiment i en vedvarende regresjon, når forbindelse A ble administrert ved en dose 2,5 mg/kg (41%); en dose på 10 0,5 mg/kg resulterte i forbigående regresjon (38% på dag 17), med en endelig T/C på 16%, og en dose på 0,1 mg/kg senket tumorveksten og ga en endelig T/C på 43% (T/C på kontrolldyr er 100%).

B.2 Aktivitet i KB-31 human epidermoid tumor xenotransplantater

15 Fragmenter av KB-31-tumorer (omtrent 25 mg; avledet fra cellelinjer oppnådd fra Roswell Park Memorial Institute Buffalo, NY, USA) transplanteres subkutant inn under venstre flanke av nakne Balb/C-mus. Behandlingen startet på dag 7 eller 10 etter tumortransplantasjonen. Forbindelsen som skal testes administreres p.o. en gang pr. dag fra dag 7/10 til dag 25/35. Antitumoraktivitet uttrykkes som T/C % som antydnet 20 ovenfor. I denne analysen, når det administreres ved en daglig dose varierende fra 0,5 mg/kg til 2,5 mg/kg, inhiberte forbindelsene med formel I tumorvekst; i et representativt eksperiment resulterte for eksempel forbindelse A, administrert ved en dose 2,5 mg/kg/dag i en endelig T/C-verdi på 25% (T/C på kontrolldyr er 100%).

25 B.3 Aktivitet i CA20948 rottepankreastumorer

Tumorer er etablert i Lewis hannrotter ved subkutan injeksjon av CA20948-tumorcellesuspensjon avledet fra donorrotter inn under venstre flanke. Behandling startet på dag 4 etter inokulering. Forbindelsene som skal testes administreres p.o. en gang pr. dag fra dag (6 dager i uken) fra dag 4 til dag 9-15 etter inokulering.

30 Antitumoraktiviteten uttrykkes som T/C %, som antydnet ovenfor. I denne analysen inhiberte forbindelsene med formel I tumorvekst når de ble administrert ved en daglig dose på 0,5 mg/kg til 2,5 mg/kg; for eksempel i et representativt eksperiment resulterte forbindelse A i en endelig T/C-verdi på 23% når den ble administrert ved en daglig dose på 2,5 mg/kg. I det samme eksperimentet resulterte periodevis administrering av 35 forbindelse A, 5 mg/kg to ganger pr. uke i en endelig T/C-verdi på 32%. Forbindelse A reduserte betydelig og konsekvent hastigheten på CA20948 pankreas tumorvekst i

denne analyse, sammenliknet med vehikkelkontroller (T/C for kontrolldyr er definert som 100%).

Forbindelser med formel I, for eksempel forbindelse A, er blitt testet i ytterligere dyremodeller i henhold til fremgangsmåtene beskrevet ovenfor. For eksempel frembringer en daglig dose på 2,5 mg/kg eller 5 mg/kg av forbindelse A en endelig T/C på 18% og 9% når den administreres til den humane NCI H596-lungetumormodellen og den humane MEXF989-melanomtumormodellen; 5 mg/kg frembrakte endelig T/C på 20% (primær tumor) og 36% (cervical lymfeknutemetastaser) når den ble administrert til den ortotopiske mus B16/BL6 melanom tumormodellen og 24% når den ble administrert til den humane AR42J pankreas tumormodellen; 2,5 mg/kg frembringer en endelig T/C på 28% når den administreres til multimedikamentresistente (MDR) human KB-8511 epidermoid tumormodell. Gode antitumorresponser oppnås også når forbindelser med formel I, for eksempel forbindelse A administreres periodisk, for eksempel to påfølgende dager pr. uke eller to ganger pr. uke, til mus transplantert med humane AR42J-pankreastumorer.

B.4 Kombinasjon med doxorubicin

Mus transplantert med humane KB-31-epidermoide tumorer behandles i 21 dager med doxorubicin ved en dose på 5 mg/kg i.v. en gang pr. uke, en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A med en dose på 2,5 mg/kg p.o. en gang pr. uke, eller en kombinasjon av begge. Deretter fortsetter behandling med forbindelsen med formel I alene i kombinasjonsgruppen for å avgjøre om forbindelsen med formel I kan undertrykke utvekst av tumorer som responderer på konvensjonelle midler. Antitumoraktivitet uttrykkes som T/C % eller prosent regresjon, som antydnet ovenfor. For eksempel frembringer kombinasjon av forbindelse A og doxorubicin større antitumoreffekt (74% regresjon) sammenliknet med hver av forbindelsene alene (forbindelse A, T/C 32%; doxorubicin 44% regresjon). Ingen forverring av kroppsvekttap forårsaket av doxorubicin oppstår når behandling med forbindelse A tilføres. Ved å fortsette behandlingen med forbindelse A i kombinasjonsgruppen etter avslutning med doxorubicin, inhiberes tumorutvekst slik at tumorvolumene ved doxorubicin monoterapigruppen er betydelig større enn de i kombinasjonsgruppen. Videre synes kombinasjonen å gi en større helbredelsesprosent (8/8 tumorer) på dag 14 etter avslutning av behandling, enn med doxorubicin alene (3/8 tumorer).

35

B.5 Kombinasjon med cisplatina

Mus transplantert med humane NCI H-596 lungetumorer behandles i 21 dager med cisplatina med en dose på 2,5 mg/kg i.v. en gang pr. uke, en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A med en dose på 2,5 mg/kg p.o. en gang pr. dag, eller en kombinasjon av begge. Antitumoraktivitet uttrykkes som T/C % eller prosent regresjon, som antydnet ovenfor. En kombinasjon av forbindelse A og cisplatina frembringer en større antitumoreffekt (5% regresjon) sammenliknet med hver av forbindelsene alene (forbindelse A, T/C 26%; cisplatina T/C 26%). Kombinasjonen førte ikke til noen forverret toleranse.

10 B.6 Antiangiogen aktivitet

B16/BL6-celler (5×10^4) injiseres intradermalt i øret til C57BL/6-mus. Syv dager senere starter behandling med rapamycin eller et derivat derav, for eksempel forbindelse A eller en vehikkel. Primærtumor og cervikale lymfeknuter innsamles etter to uker med daglig behandling for måling av kartetthet. Endotel fra perfunderede kar i tumorene synliggjøres ved anvendelse av et kjernefargestoff (Hoechst 33342, 20 mg/kg) som injiseres i.v. kort tid før musene avlives. Tumorer og metastaser fryses raskt og snitt undersøkes under et lysmikroskop utstyrt med en epifluorescerende kilde. Fluorescensen til H33342-merkete endotelceller anvendes for måling av karantallet og størrelsen over hele tumorsnittet. Karene tilordnes grupper på 10 μm størrelsesområde. Distribusjon av karstørrelser vurderes ved anvendelse av en histogramfrekvensanalyse. Ved en dose på 5 mg/kg p.o. reduserte rapamycin eller et derivat derav kartettheten i både den primære tumor (for eksempel T/C 50% for forbindelse A) og metastasene (for eksempel T/C 40% for forbindelse A) som sammenliknet med kontroller. Rapamycin eller et derivat derav, for eksempel forbindelse A, endrer også karstørrelsesdistribusjonen i metastasene.

B.7 Kombinasjon med et antiangiogent middel

B16/BL6-celler (5×10^4) injiseres intradermalt i øret til C57BL/6-mus. Syv dager senere starter behandling med rapamycin eller et derivat derav, for eksempel forbindelse A, en VEGF-reseptortyrosinkinaseinhibitor, for eksempel 1-(4-kloranilin)-4-(4-pyridylmetyl)ftalazin eller et salt derav, for eksempel suksinatet, eller en kombinasjon av begge, og effektene på vekst og vekt av primærtumoren og cervical lymfeknutemetastaser registreres. Daglig administrering av det antiangiogenetiske middel (100 mg/kg p.o.) eller av rapamycin eller et derivat av denne, for eksempel forbindelse A (1 mg/kg p.o.) alene, reduserer størrelsen av primærtumoren (endelig T/C: henholdsvis 65% og 74%), mens kombinasjonen av disse to midlene er

synergistisk (T/C 12%). Rapamycin eller et derivat derav, for eksempel forbindelse A og behandling med antiangiogeneseforbindelse alene reduserer cervikallymfeknutevekt (i forhold til regionale metastaser), T/C: henholdsvis 75% og 34%), og kombinasjonen reduserer ytterligere lymfeknutevekter (T/C 13%). Behandlingene fremmer

5 kroppsvektøkningen betydelig, sammenliknet med kontrollene. For primærtumorene viser analyse av mulig interaksjon synergi mellom forbindelse A og antiangiogenesemiddelet, da antiangiogenesemiddel/kontroller = 0,66; forbindelse A/kontroller = 0,77; forbindelse A og antiangiogenesemiddel/kontroller = 0,135. Da forbindelse A og antiangiogenesemiddel/kontroller <forbindelse A/kontroller x

10 antiangiogenesemiddel/kontroller (0,51), defineres dette som synergi. For metastasene viser analysen også synergi mellom forbindelse A og antiangiogenesemiddelet da antiangiogenesemiddel/kontroller = 0,337; forbindelse A/kontroller = 0,75; forbindelse A og antiangiogenesemiddel/kontroller = 0,122. Da forbindelse A og antiangiogenesemiddel/kontroller <forbindelse A/kontroller x

15 antiangiogenese/kontroller (0,252), defineres også dette som synergi (Clark, Breast Cancer Research Treatment 1997; 46:255).

C. Kliniske studier

C.1 Undersøkelser av kliniske fordeler av en forbindelse med formel I, for eksempel

20 forbindelse A som monoterapi ved faste tumorer.

Studiens mål: Å identifisere den optimale dose og dennes effektivitet av nevnte forbindelse, tilført oralt en gang pr. uke i en stigende dosestudie på faste tumorer.

Studien er todelt:

Del 1:

25 Hovedhensikt: Å identifisere den optimale dose av en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, tilført p.o. en gang pr. uke, under antakelse av at dette burde være den minste dose forbundet med vedvarende inhibisjon av mTOR, og blodnivåer av nevnte forbindelse er minst ekvivalent med de som oppnår en antitumoreffekt på *in vivo* prekliniske nivåer.

30 Sekundærhensikt: Vurdere sikkerheten til nevnte forbindelse når den gis alene til cancerpasienter, og å vurdere endringer i tumormetabolsk aktivitet.

Studiodesign: Suksessive grupper på fire pasienter med fremskredne maligne, faste tumorer, refraktære eller resistente mot standard terapier for en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, hver syvende dag i ulike doser (gruppe 1 mottar 5mg; gruppe mottar 10 mg; gruppe 3 mottar 20 mg) i fire uker. I uke fire etableres den

35 farmakokinetiske profil og profilen på mTOR-inhibisjon, slik det reflekteres ved

inhibisjon av p70s6-kinase i perifere lymfocytter. Utfører komparative 18-fluordeoksyglukose (FDG) positron-emisjonstomografi (FDG-PET) bildedannelse (før første dose, etter tredje dose) for å undersøke endringene i tumormetabolisme.

Pasientens hovedutvelgelseskriterier: Voksne med faste tumorer i fremskredne stadier (III-V), resistente eller refraktære til standard terapier. Minst en tumorlesjon bør være
5 målbar (>20 mm i en dimensjon).

Hovedvariabler for evaluering: Sikkerhet (bivirkninger), standard serum biokjemi og hematologi, blodnivåer av forbindelsen som testes, lymfocytt p70-s6-kinaseaktivitet, endringer i tumorglukoseopptak ved FDG-PET.

10 Del 2:

Hovedhensikt: Undersøke effektiviteten til en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, hos pasienter med fremskredne, faste tumorer når de en gang pr. uke tilføres den optimale dose, slik den er definert i del 1 ved observert tumorrespons.

Sekundærhensikt: Vurdere sikkerheten til nevnte forbindelse ved denne dosen.

15 Studiedesign: 20 pasienter med progressiv, fremskredne tumorer, resistente eller refraktære til standard terapier, ble tilført forbindelsen ved dosen anbefalt som et resultat av del 1. Den generelle, kliniske tilstand til pasienten kontrolleres ukentlig ved kliniske undersøkelser og laboratorieundersøkelser. Endringer i tumorbyrden vurderes hver annen måned ved radiologisk undersøkelse. Initialt mottok pasientene behandling i
20 to måneder. Deretter fortsatte behandlingen så lenge deres sykdom ikke utviklet og medikamentet ble tilfredsstillende tolerert.

Hovedvariabler for evaluering: Sikkerhet (bivirkninger), standard serum biokjemi og hematologi, tumordimensjoner ved datatomografi (CT), eller bildedannelse ved magnetisk resonans (MRI).

25

C.2 Kombinert behandling

Egnete kliniske studier er for eksempel åpen merketete ikke-randomiserte grupper ved økende dose i pasienter med fremskredne, faste tumorer. Slike studier beviser i særdeleshet synergisme til de aktive ingredienser i kombinasjonen ifølge oppfinnelsen.

30 De fordelaktige effekter på proliferative sykdommer kan bestemmes direkte ved resultatene fra disse studiene, eller ved endringer i studiedesignen som er kjent som sådan for fagpersoner innen teknikken. Slike studier er i særdeleshet egnete for sammenlikning av effektene av en monoterapi ved anvendelse av de aktive ingredienser og en kombinasjon ifølge oppfinnelsen. Fortrinnsvis økes dosen av stoff (a) frem til
35 maksimal tolerert dose nås, og ko-middelet (b) administreres ved en fast dose.

Alternativt administreres middel (a) i en fast dose og dosen av ko-middelet (b) økes.

hver pasient får doser av middel (a) enten daglig eller periodisk. Behandlingens effektivitet i slike studier kan bestemmes ved for eksempel etter 12, 18 eller 24 uker ved radiologisk undersøkelse av tumorene hver sjette uke.

- 5 Alternativt kan en placebokontrollert dobbelblind studie anvendes for å vise fordelene ved kombinasjonen ifølge oppfinnelsen nevnt heri dokumentet.

Daglige doser nødvendige for utøvelse av fremgangsmåten beskrevet heri når en forbindelse med formel I anvendes alene, vil variere avhengig av for eksempel
10 forbindelsen som anvendes, verten, administrasjonsmåte og tilstandens alvorlighetsgrad som skal behandles. Et foretrukket daglig doseområde er omtrent fra 0,1 til 25 mg som en enkeldose eller i oppdelte doser. Egnete daglige doser for pasienter er i størrelsesorden fra for eksempel 0,1 til 25 mg p.o.. Forbindelse A administreres ved en hvilken som helst konvensjonell måte, i særdeleshet enteralt, for eksempel oralt i form
15 av tabletter, kapsler, drikke, nasal, pulmonalt (ved inhalasjon) eller parenteralt, for eksempel i form av injiserbare løsninger eller suspensjoner. Egnete enhetsdoseformer for oral administrering omfatter fra omtrent 0,05 til 12,5 mg, vanligvis 0,25 til 10 mg av forbindelse A, sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere for denne.

20

Kombinasjonen kan også anvendes i kombinasjon med kirurgiske prosedyrer, svak vedvarende helkroppss hypertermi og/eller stråleterapi.

Administreringen av en farmasøytisk kombinasjon ifølge oppfinnelsen resulterer ikke
25 bare i fordelaktig effekt, for eksempel en synergistisk terapeutisk effekt, for eksempel angående nedsettelse, stopp eller reversering av neoplasmadannelsen eller en lengre varighet av tumorresponsen, men også i ytterligere overraskende fordelaktige effekter som for eksempel færre bivirkninger, forbedret livskvalitet eller en redusert mortalitet og morbiditet, sammenliknet med en monoterapi som anvender en av de farmasøytisk
30 aktive ingrediensene anvendt i kombinasjon ifølge oppfinnelsen alene, i særdeleshet ved behandling av en refraktær tumor overfor andre kjemoterapeutiske midler, kjent som anticancermidler. I særdeleshet observeres et øket opptak av ko-middelet (b) i tumorvev og tumorceller, når det anvendes i kombinasjon med det første middelet (a).

En ytterligere fordel er at lavere doser av de aktive ingredienser i kombinasjon ifølge
35 oppfinnelsen kan anvendes for eksempel ikke bare ofte er i mindre doser, men også tilføres mer sjeldent, eller kan anvendes for å redusere forekomst av bivirkninger, mens

den kontrollerer veksten av neoplasmaidannelsen. Dette er i henhold til de ønsker og behov de behandelende pasientene har.

En mulig farmasøytisk kombinasjon kan være

- 5 (a) en forbindelse med formel I, for eksempel forbindelse A, og
 (b) som ko-middel, en eller flere forbindelser antydnet i avsnittene (ii), (iii) eller (iv) ovenfor, for eksempel karboplatina, cisplatina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabin eller doxorubicin.
- 10 En annen mulig synergistisk kombinasjon av en forbindelse med formel I, for eksempel være forbindelse A med karboplatina, cisplatina, paclitaxel, docetaxel, gemcitabin eller doxorubicin.

En ytterligere foretrukket farmasøytisk kombinasjon kan for eksempel være en
 15 kombinasjon omfattende

- a) rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CCI-779, ABT578 eller forbindelse A, og
 b) som ko-middel, en eller flere forbindelser som indikert under avsnittene (i) og (v) til (x) ovenfor, fortrinnsvis en eller flere forbindelser som spesifisert i avsnitt (v) ovenfor.
- 20 Foretrukket er for eksempel en synergistisk kombinasjon av rapamycin eller et derivat derav, for eksempel CCI-779, ABT578 eller forbindelse A med en forbindelse som målsøker, reduserer eller inhiberer aktiviteten til VEGFR, EGFR-familien, PDGFR, c-ABI-familimedlemmene eller proteinkinase C, for eksempel som beskrevet ovenfor.
- 25 En anvendelse av en kombinasjon ifølge oppfinnelsen kan være forebyggelse, utsatt progresjon eller fremstilling av et medikament for forebyggelse, utsettelse av progresjon eller behandling av brystcancer. I en slik anvendelse omfatter kombinasjonen fortrinnsvis som ko-middel (b) en aromataseinhibitor, for eksempel aromataseinhibitoren letrozol, et antiøstrogen, for eksempel tamoxifen, en
 30 topoisomerase II-inhibitor, for eksempel doxorubicin eller et mikrotubuliaktivt middel, for eksempel paclitaxel.

- En annen mulig anvendelse av en kombinasjon som beskrevet heri for forebyggelse, utsatt progresjon eller behandling av, eller for fremstilling av et medikament for
 35 forebyggelse, utsatt progresjon eller for behandling av lungecancer. I en slik anvendelse

omfatter kombinasjonen fortrinnsvis som ko-middel (b) en platinaforbindelse, for eksempel karboplatina, eller et mikrotubuliaktivt middel, for eksempel paclitaxel.

En annen mulig anvendelse av en kombinasjon som beskrevet heri kan være forebyggelse, utsatt progresjon eller behandling av, eller for fremstilling av et medikament for forebyggelse, utsatt progresjon eller for behandling av pancreascancer. I en slik anvendelse omfatter kombinasjonen fortrinnsvis som ko-middel (b) en antineoplastisk antimetabolitt, for eksempel gemcitabin.

En annen mulig anvendelse av en kombinasjon som beskrevet heri kan være forebyggelse, utsatt progresjon eller behandling av, eller for fremstilling av et medikament for forebyggelse, utsatt progresjon eller for behandling av glioblastomer. I en slik anvendelse omfatter kombinasjonen fortrinnsvis som ko-middel (b) et alkyleringsmiddel, for eksempel BCNU.

En ytterligere mulig anvendelse av rapamycin eller et derivat derav i kombinasjon med et kjemoterapeutisk middel kan være behandling av en lymfecancer, for eksempel som beskrevet ovenfor. Kombinasjonen kan ytterligere omfattes som et ko-middel (b) busulfan, cytarabin, 6-tioguanin, fludarabin, hydroksyurea, procarbazin, bleomycin eller metotrexat. Topoisomerase II-inhibitorer, for eksempel daunorubicin eller i særdeleshet forbindelser som målsøker, reduserer eller inhiberer PDGFR-aktivitet- eller til AbI-familiemedlemmene og deres genfusjonsprodukter, for eksempel imatinib er foretrukket som ko-middel (b).

Betegnelsene ”ko-administrering” eller ”kombinert administrering” eller liknende, slik de anvendes her i dokumentet er ment å omfatte administrering av utvalgte terapeutiske midler til en enkelt pasient, og er ment å inkludere behandlingsregimer der midlene ikke nødvendigvis administreres ved den samme administrasjonsmåten eller samtidig.

En farmasøytisk sammensetning beskrevet heri omfattende en mengde, som er terapeutisk effektiv kan anvendes mot en proliferativ, malign sykdom omfattende en kombinasjon ifølge oppfinnelsen. I denne sammensetningen kan det første middel (a) og ko-middelet (b) administreres sammen, etter hverandre eller atskilt i en kombinert enhetsdoseform eller i to separate enhetsformer. Enhetsdoseformen kan også være en fiksert kombinasjon.

De farmasøytiske sammensetninger for atskilt administrering av det første middel (a) og ko-middelet (b) og for administrering i en fiksert kombinasjon, dvs. en enkel galenisk sammensetning, omfattende minst to kombinasjonspartnere (a) og (b), kan fremstilles på en måte kjent pr. se og er de som er egnet for enteral, slik som oral eller rektal, og parenteral administrering til pattedyr (varmblodige dyr), inkludert mennesker, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av minst en farmasøytisk aktiv kombinasjonspartner alene, for eksempel som antydnet ovenfor, eller i kombinasjon med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere og fortynningsmidler, spesielt egnet for enteral eller parenteral applikasjon.

10

Egnete farmasøytiske sammensetninger inneholder for eksempel fra ca. 0,1% til ca. 99%, fortrinnsvis fra ca. 1% til ca. 60% av de aktive ingredienser. Farmasøytiske preparater for kombinasjonsterapi for enteral eller parenteral administrering er for eksempel de i enhetsdoseformer, slik som sukkerbelagte tablett, tablett, kapsler eller stikkpiller eller ampuller. Dersom ikke annet antydes frembringes de på en måte kjent pr. se, for eksempel ved anvendelse av konvensjonell blanding, granulering, sukkerbelegging, oppløsning eller lyofiliseringsprosesser. Det vil forstås at enhetsinnholdet av en kombinasjonspartner inneholdt i en individuell dose av hver doseform, ikke nødvendigvis i seg selv utgjør en effektiv mengde da den nødvendige effektive mengde kan oppnås ved administrering av flere doseenheter.

20

I særdeleshet kan en terapeutisk effektiv mengde av hver av kombinasjonspartnerne i kombinasjonen ifølge oppfinnelsen, administreres samtidig eller sekvensielt og i en hvilken som helst rekkefølge, og komponentene kan administreres atskilt eller som en fiksert kombinasjon. For eksempel kan fremgangsmåten for å forsinke progresjon eller behandling av en proliferativ, malign sykdom, omfatte (i) administrering av det første middel (a) i fri eller farmasøytisk akseptabel saltform og (ii) administrering av et ko-middel (b) i fri eller farmasøytisk akseptabel saltform, samtidig eller sekvensielt for i felles terapeutisk effektive mengder, fortrinnsvis i synergistisk effektive mengder, for eksempel i daglige eller periodiske doser tilsvarende til mengdene beskrevet her i dokumentet. De enkelte kombinasjonspartnerne i kombinasjonen ifølge oppfinnelsen kan administreres separat ved ulike tidspunkt i løpet av det terapeutiske forløpet eller samtidig i oppdelte eller enkle kombinasjonsformer. Videre utgjør betegnelsen administrering også anvendelse av et promedikament for en kombinasjonspartner som konverteres *in vivo* til kombinasjonspartneren som sådan. Foreliggende oppfinnelse kan

35

derfor forstås å omfatte alle slike regimer for samtidig eller alternerende behandling og betegnelsen administrering skal forstås i samsvar med dette.

Den effektive dose av hver av kombinasjonspartnerne anvendt i kombinasjon ifølge oppfinnelsen kan variere avhengig av den spesielle forbindelsen eller den farmasøytiske sammensetning som anvendes, administrasjonsmåten, tilstanden som skal behandles og alvorlighetsgraden av tilstanden som skal behandles. Kombinasjonsdoseregimet ifølge oppfinnelsen velges således i samsvar med en rekke av faktorer inkludert administrasjonsmåte, og pasientens nyre- og leverfunksjon. En lege, kliniker eller veterinær innen fagområdet kan enkelt bestemme og foreskrive den effektive mengde av de enkelte aktive ingredienser nødvendige for forebygging, motvirke eller arrestere progresjonen i tilstanden. Optimal presisjon for oppnåelse av konsentrasjon av de aktive ingredienser innen området som gir effektivitet uten toksisitet krever et regime basert på kinetikken til de aktive ingrediensers tilgjengelighet til målstedene.

Daglige doser av det første middel (a) vil selvfølgelig variere avhengig av ulike faktorer, for eksempel den valgte forbindelse, den spesielle tilstand som skal behandles og den ønskete effekt. Vanligvis oppnås imidlertid tilfredsstillende resultater ved administrering av rapamycin eller et derivat derav ved daglige doser i størrelsesorden fra ca. 0,1 til 25 mg som en enkelt dose eller i oppdelte doser. Rapamycin eller et derivat derav, for eksempel en forbindelse med formel I, kan administreres via konvensjonelle administrasjonsmåter, i særdeleshet enteralt, for eksempel oralt i form av tabletter, kapsler, drikke, oppløsninger eller parenteralt, for eksempel i form av injiserbare løsninger eller suspensjoner. Egnete enhetsdoseformer for oral administrering omfatter fra omtrent 0,05 til 10 mg aktiv ingrediens, for eksempel forbindelse A, sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere for denne.

Fadrozol kan administreres oralt til et menneske i et doseområde varierende fra 0,5 til ca. 10 mg/dag, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 2,5 mg/dag. Exemestan kan administreres oralt til et menneske i et doseområde varierende fra 5 til ca. 200 mg/dag, fortrinnsvis fra ca. 10 til ca. 25 mg/dag, eller parenteralt fra ca. 50 til 500 mg/dag, fortrinnsvis fra ca. 100 til ca. 250 mg/dag. dersom medikamentet skal administreres i en separat farmasøytisk sammensetning, kan det administreres i den form som er beskrevet i GB 2 177 700. Formestan kan administreres parenteralt til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 100 til 500 mg/dag, fortrinnsvis fra ca. 250 til ca. 300 mg/dag.

Anastrozol kan administreres oralt til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 0,25 til 20 mg/dag, fortrinnsvis fra ca. 0,5 til ca. 2,5 mg/dag. Aminoglutemid kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 200 til 500 mg/dag.

- 5 Tamoxifensitrat kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 10 til 40 mg/dag.

- Vinblastin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 1,5 til 10 mg/m² dag. Vincristinsulfat kan administreres parenteralt til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 0,025 til 0,05 mg/kg kroppsvekt · uke. Vinorelbin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 10 til 50 mg/m² dag.
- 10

Etoposidfosfat kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 25 til 115 mg/m² dag, for eksempel 56,8 eller 113,6 mg/m² dag.

15

- Teniposid kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 75 til 150 mg ca. hver annen uke. Doxorubicin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 10 til 100 mg/m² dag, for eksempel 25 eller 50 mg/m² dag. Epirubicin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 10 til 200 mg/m² dag. Idarubicin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 0,5 til 50 mg/m² dag. Mitoxantron kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 2,5 til 25 mg/m² dag.
- 20

- Paclitaxel kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 50 til 300 mg/m² dag. Docetaxel kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 25 til 100 mg/m² dag.
- 25

- Syklofosamid kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 50 til 1500 mg/m² dag. Melfalan kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 0,5 til 10 mg/m² dag.
- 30

- 5-fluorouracil kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 50 til 1000 mg/m² dag, for eksempel 500 mg/m² dag. Capecitabin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 10 til 1000 mg/m² dag. Gemcitabin hydroklorid kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 1000 mg/m² uke.
- 35

Metotrexat kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 5 til 500 mg/m² dag.

- 5 Topotecan kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 1 til 5 mg/m² dag. Irinotecan kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 50 til 350 mg/m² dag.

10 Carboplatin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 200 til 400 mg/m² omkring hver fjerde uke. Cisplatin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 25 til 75 mg/m² omkring hver tredje uke. Oxaliplatin kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 50 til 85 mg/m² hver annen uke.

- 15 Imatinib kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 2,5 til 850 mg/m² dag, helst 5 til 600 mg/dag og mest foretrukket 20 til 300 mg/dag.

Alendroninsyre kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 5 til 10 mg/dag. Clodroninsyre kan administreres til et menneske for eksempel i et doseområde varierende fra ca. 750 til 1500 mg/dag. Etridoninsyre kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 200 til 400 mg/dag. Ibandroninsyre kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 1 til 4 mg hver tredje til fjerde uke. Risedroninsyre kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 20 til 30 mg/dag. Pamidroninsyre kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 15 til 90 mg hver tredje til fjerde uke. Tiludroninsyre kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 200 til 400 mg/dag.

Trastuzumab kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 1 til 4 mg/m²/uke.

30

Bicalutamid kan administreres til et menneske i et doseområde varierende fra ca. 25 til 50 mg/m² dag.

35 1-(4-kloranilin)-4-(4-pyridylmetyl)ftalazin eller et salt derav, for eksempel suksinat, kan administreres til et menneske i et doseområde fra ca. 50 til 1500 mg/dag, mer foretrukket ca. 100 til 750 mg/dag og mest foretrukket 250 til 500 mg/dag.

Rapamycin eller derivater derav er godt tolerert ved doser nødvendig for anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse. For eksempel er NTEL for forbindelse A i en fire ukers toksisitetsstudie 0,5 mg/kg/dag hos rotter og 1,5 mg/kg/dag hos aper.

P a t e n t k r a v

1.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i
5 ekskresjonssystemet, der 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin administreres ved en daglig
dose fra 0,1 til 25 mg som en enkelt dose eller i delte doser.

2.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i
10 ekskresjonssystemet i følge krav 1, der den faste tumoren i ekskresjonssystemet er en
nyretumor.

3.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i
15 ekskresjonssystemet i følge krav1 , der den faste tumoren i ekskresjonssystemet er en
tumor i nyrebekkenet.

4.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i
20 ekskresjonssystemet i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, der den faste
tumoren i ekskresjonssystemet er en fremskreden fast tumor i ekskresjonssystemet.

5.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i
25 ekskresjonssystemet i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der 40-O-(2-
hydroksyetyl)-rapamycin administreres oralt i form av en enhetsdose som omfatter fra
0,05 til 12,5 mg sammen med en eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler
eller bærere derav.

30 6.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse i behandling av faste tumorer i
ekskresjonssystemet i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, der 40-O-(2-
hydroksyetyl)-rapamycin administreres oralt i form av en enhetsdose som omfatter fra
0.25 til 10.0 mg sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler
35 eller bærere derav.

7.

Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet.

5

8.

Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet i følge krav 7, der den faste tumoren i ekskresjonssystemet er en nyretumor.

10

9.

Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet i følge krav 7, der den faste tumoren i ekskresjonssystemet er en tumor i nyrebekkenet.

15

10.

Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet i følge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, der den faste tumoren i ekskresjonssystemet er en fremskreden fast tumor i ekskresjonssystemet.

20

11.

Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet i følge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, der 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin administreres som en daglig dose fra 0,1 til 25 mg som en enkelt dose eller i delte doser.

25

30

12.

Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet i følge et hvilket som

35

helst av kravene 7 til 10, der 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin administreres som en daglig dose fra 0,05 til 12,5 mg som en enkelt dose eller i delte doser.

13.

- 5 Farmasøytisk sammensetning omfattende 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin sammen med et eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller bærere derav for anvendelse i behandling av faste tumorer i ekskresjonssystemet i følge et hvilket som helst av kravene 7 til 10, der 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin administreres oralt i form av en enhetsdose som omfatter fra 0,25 til 10 mg med en eller flere farmasøytiske
- 10 akseptable fortynningsmidler eller bærere derav.