



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337276

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20065971	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2005.05.31 PCT/US2005/19169
(22)	Inng.dag	2006.12.22	(85)	Videreføringssdag	2006.12.22
(24)	Løpedag	2005.05.31	(30)	Prioritet	2004.05.30, US, 60/521,593
(41)	Alm.tilgj	2006.12.22			
(45)	Meddelt	2016.02.29			

(73)	Innehaver	Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, 1275 York Avenue, US-NY10021 NEW YORK, USA		
(72)	Oppfinner	Owen A O'Conner, 2 Montgomery Road, US-NY 10583 SCARSDALE, USA Francis Sirotnak, 2 Bayview Drive West, US-NY 11946 HAMPTON BAYS, USA		
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge		

(54)	Benevnelse	Anvendelse av 10-propargyl-10-deazaaminopterin for fremstilling av et farmasøytisk middel for behandling av T-cellelymfom
(56)	Anførte publikasjoner	WANG EUNICE S ET AL: "PDX, a novel antifolate with potent in vitro and in vivo activity in non-Hodgkin's lymphoma" BLOOD, vol. 98, no. 11 Part 1, 16 November 2001 (2001-11-16), page 612a, XP009053394 & 43RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, PART 1; ORLANDO, FLORIDA, USA; DECEMBER 07-11, 2001 ISSN: 0006-4971 WANG E S ET AL: "Activity of a novel anti-folate (PDX, 10-propargyl 10-deazaaminopterin) against human lymphoma is superior to methotrexate and correlates with tumor RFC-1 gene expression" LEUKEMIA AND LYMPHOMA 01 JUN 2003 UNITED KINGDOM, vol. 44, no. 6, 1 June 2003 (2003-06-01), pages 1027-1035, XP009053320 ISSN: 1042-8194
(57)	Sammendrag	

T-cellelymfom behandles ved administrering til en pasient som lider av T-cellelymfom av en terapeutisk effektiv mengde av 10-propargyl-10-deazaaminopterin. Remisjon observeres hos humane pasienter, selv med medikamenttesistente T-cellelymfom ved ukentlig dosenivåer så lave som 30 mg/m². Generelt administreres 10-propargyl-10-deazaaminopterin i en mengde fra 30 til 275 mg/m² per dose.

Oppfinnelsens bakgrunn

Denne oppfinnelsen angår anvendelse av 10-propargyl-10-deazaaminopterin for fremstilling av et farmasøytisk middel for behandling av T-cellelymfom.

10-propargyl-10-deazaaminopterin ("PDX" eller "10-propargyl-10dAM") er et medlem av en stor klasse forbindelser som er blitt testet og i noen tilfeller funnet nyttige ved behandling av tumorer. Denne forbindelsen, som har strukturen vist i figur 1, ble beskrevet av DeGraw et al., "Synthesis og Antitumor Activity of 10-propargyl-10-deazaaminopterin", J. Medical Chem. 36: w2228-2231 (1993) og vist å virke som en veksthemmer på den murine L1210-cellelinjen og i mindre grad av enzym dihydrofolat reductase ("DHFR"). I tillegg ble noen resultater presentert for antitumor egenskaper av forbindelsen ved anvendelse av E0771-murin brysttumormodell. Disse dataene var usikre på grunn av det lille antallet mus som ble anvendt i testen (3 per dose), fravær av standard avvik informasjon som ville kvantifisere påliteligheten av dataene, og det faktum at den høyeste anvendte dose faktisk var toksisk for musene. Dersom det antas at disse dataene har noen forutsigbar verdi gjeldende effektiviteten til et medikament ved behandling av humane tumorer, ville det i beste fall forutsi et medikament som, ved like toleransenivåer, har egenskapen sammenliknbare med eller kanskje noe bedre enn metotreksat.

PCT publikasjon nr. WO 98/02163 beskriver den overraskende observasjon at mer høytrensede PDX-sammensetninger, når disse testes i en xenograft modell for deres effektivitet mot humane tumorer, nå er vist å være mye bedre enn metotreksat ("MTX") og er også bedre i forhold til edatreksat ("ETX"), en nyere klinisk kandidat. Videre viste 10-propargyl-10dAM en overraskende evne til å kurere tumorer slik at det ikke var noen tegn på tumorvekst flere uker etter avsluttet terapi. Følgelig kan svært rensede sammensetninger inneholdende 10-propargyl-10dAM anvendes i henhold til oppfinnelsen for behandling av tumorer, inkludert både faste tumorer og leukemier. Sammensetningen er illustrert for anvendelse ved behandling av humane bryst tumorer og human lungecancer.

Videre studier på PDX har vist at den er nyttig i seg selv og i kombinasjon med andre terapeutiske midler. For eksempel rapporterer Sirotnak et al., Clinical Cancer Research Vol. 6, 3705-3712 (2000) at koadministrering av PDX og probenecid, en inhibitor av en cMOAT/MRP-liknende plasmamembran ATPase kraftig øker effektiviteten til PDX mot

humane faste tumorer in vivo. PDX og kombinasjoner av PDX med platinabaserte kjemoterapeutiske midler er blitt vist å være effektive mot mesoteliom. (Khokar, et al., Clin. Cancer Res. 7: 3199-3205 (2001).

5 Betegnelsen "lymfom" angir flere sykdomstilstander, inkludert Non-Hodgkins lymfom (NHL); diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL); follikulært lymfom (FL); Hodgkin's sykdom; Burkitt's lymfom; kutanøst T-cellelymfom; primært centralt nervesystem lymfom og lymfomatøse metastaser. I de fleste tilfeller er lymfom kjennetegnet ved tilstedeværelsen av cancerøse B-celler. I T-cellelymfom er imidlertid sykdomstilstanden
10 kjennetegnet ved cancerøse T-lymfocytter.

Oppsummering av oppfinnelsen

I henhold til foreliggende oppfinnelse behandles T-celle non-Hodgkins lymfom ved
15 anvendelse av PDX.

I henhold til ett aspekt ifølge oppfinnelsen frembringes således en anvendelse av 10-propargyl-10-deazaaminopterin for fremstilling av et farmasøytisk middel for behandling av T-cellelymfom.

20

I en utførelsesform er 10-propargyl-10-deazaaminopterin hovedsakelig fritt for 10-deazaaminopterin.

I en utførelsesform formuleres det farmasøytiske medikament for administrering av 10-propargyl-10-deazaaminopterin i en mengde på fra 30 til 275 mg/m² per dose.
25

Preliminære kliniske resultater på menneske har vist at denne behandling er særlig effektiv, selv i forhold til de lymfom som var vanskelige å behandle med andre terapeutiske modaliteter.

30

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1 viser strukturen til PDX og metotreksat;

35 Figur 2 viser et HPLC av en uren 10-propargyl-190dAM tilberedning fremstilt i henhold til kjent teknikk;

Figur 3 viser et HPLC av en svært rensset PDX-fremstilling i henhold til foreliggende oppfinnelse;

Figur 4 viser et synteseskjema som er nyttig ved fremstilling av forbindelsen ifølge
5 foreliggende oppfinnelse.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

10 Foreliggende søknad angår anvendelse av 10-propargyl-10-deazaaminopterin ved behandling av T-cellelymfom.

T-cellelymfomer er lymfomer der T-cellene hos pasienten er bestemt å være cancerøse. T-cellelymfom utgjør flere tilstander inkludert uten begrensning:

- 15 (a) lymfoblastiske lymfomer der maligniteten forekommer i primitive lymfoide forløperceller fra tymus;
- (b) modne eller perifere T-celle neoplasmer, inkludert T-celle prolymfocytisk leukemi, T-celle granulær lymfocytisk leukemi, aggressiv NK-celle leukemi, kutanøst T-cellelymfom (Mycosis fungoides/Sezary syndrom), anaplastisk storcellet lymfom, T-
20 c-celle type, enteropati- type T-cellelymfom, voksen T-celle leukemi/lymfom inkludert de forbundet med HTLV-1, og angioimmunoblastisk T-cellelymfom og subkutanøs pannikulitisk T-cellelymfom; og
- (c) perifere T-cellelymfomer som initielt involverer parakorteks i en lymfeknute og aldri vokser i et virkelig follikulært mønster.

25

I en utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter sammensetningen "svært rensset" PDX. Slik det anvendes i beskrivelsen og kravene inneholder sammensetninger som er "svært rensset" PDX hovedsakelig fritt for andre folinsyrederivater, spesielt 10-
deazaaminopterin, som kan interferere med antitumoraktiviteten til PDX. En
30 sammensetning kan inkludere bærere eller eksipienser for formulering av PDX til egnede enhetsdoseformer for terapeutisk anvendelse, så vel som ytterligere, ikke-folat terapeutiske midler.

PDX kan syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i DeGraw-
35 artikkelen, eller i eksempel 7 av US patent nr. 5.354.751. HPLC-evaluering av produktet fremstilt ved denne fremgangsmåten viser tilstedeværelse av en betydelig mengde (~4,6%) av en urenhet A (figur 2) som har en retensjonstid som samsvarer med

10-deazaaminopterin. Dersom denne syntesemetoden anvendes er det følgelig nødvendig med ytterligere rensing utover den beskrevet i publikasjonen ifølge DeGraw et al. Slik rensing kan utføres ved ytterligere HPLC eller krystallisering for å fjerne 10-deazaaminopterin og andre folinsyrederivater som kan være tilstede.

5

Figur 3 viser et HPLC av en svært rensert tilberedning bestående hovedsakelig av 10-propargyl-10dAM i henhold til foreliggende oppfinnelse fremstilt ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1. I dette tilfellet nærmer mengden PDX (bestemt ved HPLC toppareal) 98%, og toppen som tilsvarer 10-deazaaminopterin er ikke påvist ved dataprosessering, selv om det er en liten krusning i grunnlinjen for dette arealet.

PDX er blitt anvendt i en fase I/II-studie der pasienter med aggressive lymfom deltok, inkludert tre pasienter med medikamentresistent T-cellelymfom. Den følgende oppsummering av tilfellene er frembrakt. Hver av disse pasientene ble også behandlet med folinsyre (1 mg/m² daglig, startende 1 uke før behandling med PDX) og B12 (1 mg/m² månedlig).

Pasient 1

Diagnose:	Perifert T-cellelymfom, stadium IV
20 Demografi:	48 år gammel mann
Tidligere behandling:	CHOP x 4 sykluser (juli 2002 – november 2002) – refraktær ICE x 2 sykluser (desember 2002) – refraktær Campath (mars 2003 – juni 2003) – blandet respons
25 Utgangspunkt før behandling:	Uttalt sykdom, kutanøs sykdom
Behandling i studien:	PDX 135 mg/m ² x 1 dose
Toksisitet:	Grad 3 stomatitt; neutropeni grad 3; sepsis
Respons:	Hovedsakelig fullstendig remisjon ved tett-scan
Kommentarer:	Denne pasienten døde til slutt etter utvikling av bakteriemie og sepsis fra åpne hudlesjoner med Gram positive bakterier.
30	

Pasient 2

Diagnose:	Lymfoblastisk lymfom, forløper t-celle, stadium IV
35 Demografi:	65 år gammel dame

Tidligere behandling: L20 – kompleks kombinasjon kjemoterapi siden mai 2002, administrert over to år. Har mottatt MTX fra mai 2002 til februar 2004. Tilbakefall desember 2004.

Før behandling: Uttalt utbrutt tilbakefall

5 Behandling i studien: PDX 30 g/m² x 3 uker hver 4. uke.
Fram til dato 3 avsluttede sykluser

Toksisitet: Ingen

Respons: Fullstendig remisjon ved PET- og CT-scan

Kommentar: Pasient med essensiell metotreksat resistent sykdom
10 med uttalt sinusbasert sykdom som begynte å bli bedre etter en dose PDX.

Pasient 3

Diagnose: HTLV-assosiert T-cellelymfom

15 Demografi: 38 år gammel mann

Tidligere behandling: EPOCH – infusjonskombinasjonsterapi
oktober 2003 til februar 2004

Utgangspunkt før behandling: Sykdom i venstre armhule

Behandling i studien: PDX 30 mg/m² ukentlig x 3 hver 4. uke x 2 sykluser

20 Toksisiteter: Ingen

Respons: Fullstendig remisjon

Kommentar: Fullstendig fravær av kliniske tegn på sykdom ved
slutten av den første syklusen, godt tolerert, ingen
toksisitet.

25

Pasient 4

Diagnose: Pannikulitisk T-cellelymfom

Demografi: 25 år gammel mann

Tidligere behandling: Ontak (refraktær), 9/2-11/2; Targretin og IFN α 1/03-
30 10/3 (varig partiell remisjon); CHOP 4/4-6/4; ICE 6/4,
CyPen 7/4-8/4, Targretin/MTX 9/4 til 2/5

Behandling i studien: PDX 30 mg/m² ukentlig x 4

Respons: Klinisk fullstendig remisjon ved PET

Toksisitet: Ingen

35 Kommentar: Heling av subkutane lesjoner, for tallrike til å telles,
stor ulcerativ granulerende lesjon

Hittil har kun 4 pasienter med T-cellelymfom blitt behandlet med PDX, og alle fire har imøtekommet kriteriene for fullstendig remisjon, selv basert på den sensitive PET-billeddannelsesteknikken. Pasienten behandlet med 135 mg/m² fikk kun en enkelt dose medikament med en dramatisk respons på behandlingen, mens de andre hadde mottatt
 5 kun små moderate doser på et ukentlig regime.

For anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse er PDX fordelaktig formulert som del av et farmasøytisk preparat. Den spesifikke doseform vil avhenge av fremgangsmåten for administrering, men kan inkludere tablett, kapsel, orale flytende former og injiserbare
 10 løsninger for intravenøs, intramuskulær eller intraperitoneal administrering. Et egnet doseringsskjema involverer administrering av 150 mg/m² hver annen uke. Lavere nivåer kan selvsagt antydes, avhengig av toleransen til den enkelte pasient, eller eventuell tilpasning til oftere administrering. For eksempel er nivåer i størrelsesorden 40 til 120 mg/m² kroppsoverflateareal per dag hensiktsmessige. Doseringer på 30 mg/m² ukentlig
 15 i 3 uker etterfulgt av en uke hvile, 30 mg/m² ukentlig x 6 uker etterfulgt av en uke hvile eller gradvis økende doser av PDX ukentlig x 6 uker er også egnet. Høyere doser bør benyttes dersom mindre hyppige administreringer ble anvendt. Følgelig er vanligvis doseringer på 30 til 275 mg/m² egnet for ulike doseringsskjemaer, for eksempel 135 til 275 mg/m² for dosering annenhver uke, og 30 til 150 mg/m² for ukentlige doseringer.
 20 Bestemmelse av egnede doser ved anvendelse av protokoller tilsvarende de beskrevet i US patent nr. 6.323.205, er innenfor fagpersonens kunnskap.

PDX kan anvendes i kombinasjon med andre cytotoksiske og antitumorforbindelser, inkludert vincas alkaloider, slik som vinblastin, navelbin og vindesin; probenecid,
 25 nukleotidanaloger, slik som gem sitabin, 5-fluoruracil og cytarabin; alkyleringsmidler slik som syklofosfamid eller ifosfamid; cisplatina eller karboplatina; leukovorin; taksaner slik som paklitaxel eller docetaxel; anti-CD20 monoklonale antistoffer, med eller uten radiomerking, og antibiotika slik som doxorubicin og mitomycin. Kombinasjoner av PDX med flere av disse andre antitumormidlene eller med
 30 vekstfaktorinhibitorer og anti-angiogenesemidler kan også anvendes.

PDX og andre midler kan administreres samtidig eller benyttes i kombinasjoner som deler av et vanlig behandlingsregime, der PDX og de andre stoffene administreres på forskjellige tidspunkter. For eksempel kan det andre middelet administreres før,
 35 umiddelbart etter og etter en periode (for eksempel 24 timer) i forhold til PDX administreringen. For hensiktene ifølge oppfinnelsen angir betegnelsen administrering fortrinnsvis til samtidig eller etterfølgende administrering av medikamenter og i en

hvilken som helst rekkefølge i et parallelt behandlingsregime med eller uten atskillelse i tid mellom medikamentene med mindre annet er spesifisert.

PDX kan godt anvendes i kombinasjon med folinsyre og vitamin B12 tilskudd for å redusere bivirkningene av behandlingen. For eksempel kan pasienter behandles med folinsyre (1 mg/m² daglig, startende 1 uke før behandling med PDX) og B12 (1 mg/m² månedlig).

Eksempel 1

10

Figur 4 viser et synteseskjema nyttig ved fremstilling av 10-propargyl-10-dAM i henhold til foreliggende oppfinnelse. En blanding av 60% NaH i oljedispersjon (1,06 g, 26,5 mmol) i 18 mL i sikttørket THF ble nedkjølt til 0°C. Den kalde blandingen ble behandlet med en løsning av homotereftalinsyre dimetylester (5,0 g, 24 mmol forbindelse 1 i figur 4) i tørr THF (7 mL), og blandingen ble omrørt i 1 time ved 0°C. Propargyl bromid (26,4 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 0°C i ytterligere 1 time, og deretter ved romtemperatur i 16 timer. Den oppnådde blandingen ble behandlet med 2,4 mL 50% eddiksyre og deretter helt over i 240 mL vann. Blandingene ble ekstrahert med eter (2 X 150 mL). Eterekstraktene ble kombinert, tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til en oransje-gul olje. Kromatografi på silikagel (600 mL maskevidde 230-400) med eluering ved sykloheksan-EtOAc (8:1) ga produktet α-propargylhomotereftalinsyre dimetylester (forbindelse 2) som et hvitt fast stoff (4,66) som ved TLC (sykloheksan-EtOAc, 3:1) syntes å være homogen. Massespekterdata på dette produktet viste imidlertid at det var en blanding av det ønskede produktet 2, og den dipropargylarte forbindelse. Ikke noe utgangsmateriale 1 ble påvist. HPLC viste at forholdet mellom mono- og di-propargylerte produkter var cirka 3:1. Siden det di-propargylerte produktet, til forskjell fra forbindelse 1, ikke kunne produsere et uønsket koprodukt i det neste reaksjonstrinn, var dette materialet egnet for konvertering til forbindelse 3. Fravær av utgangsforbindelsen 1 i produktet som ble anvendt i fortsettelsen av syntesen er svært viktig for å unngå påfølgende dannelse av 10-dAM under transformeringene som fører til sluttproduktet, fordi fullstendig fjerning av 10-dAM fra 10-propargyl-1-dAM er svært vanskelig.

En blanding ble dannet ved å kombinere 0,36 g av en 60% NaH (9 mmol) i oljedispersjon med 10 mL tørr DMF og nedkjølt til 0-5°C.

35

Den kalde blandingen ble behandlet dråpevis med en løsning av produktet fra den første reaksjonen (forbindelse 2) (2,94 g, 12 mmol) i 10 mL tørr DMF og deretter omrørt ved 0°C i 30 minutter. Etter nedkjøling til -25°C ble en løsning av 2,4-diamino-6-(bromometyl)-pteridin hydrobromid-0.2 2-propanol (1,00 g, 2,9 mmol) i 10 mL tørr DMF tilsatt dråpevis mens temperaturen ble opprettholdt nær 25°C. Temperaturen i den omrørte blandingen ble tillatt å øke til -10°C over en periode på 2 timer. Etter ytterligere 2 timer ved -10°C ble temperaturen økt til 20°C, omrøring ved romtemperatur fortsatte i ytterligere 2 timer. Reaksjonen ble deretter justert til pH 7 ved tilsetning av fast CO₂. Etter konsentrering i vakuum for å fjerne løsningsmiddel ble resten omrørt med dietyl eter og materialet som var uløselig i eter ble samlet, vasket med vann og tørket i vakuum for å gi 1,49 g av et urensset produkt. Dette urensede produktet ble oppløst i CHCl₃-MeOH (10:1) for applikasjon på en silikagelkolonne. Eluering med det samme løsningsmiddelsystemet ga 10-propargyl-10-karbometoksy-4-deoksy-4-amino-10-deazapteroinsyre metyl ester (forbindelse 3) som var homogen ved TLC i 40% utbytte (485 mg).

En omrørt løsning av forbindelse 3 (400 mg, 0,95 mmol) i 2-metoksyetanol (5mL) ble behandle-t med vann (5mL) og deretter 10% natrium hydroksidløsning (3,9 mL). Blandingens ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, under hvilken tidsperiode det oppsto en løsning. Løsningen ble justert til pH 8 med eddiksyre og konsentrert under høyt vakuum. Den dannede resten ble oppløst i 15 mL vann og surgjort til pH 5,5-5,8, hvilket resulterte i dannelsen av et bunnfall. Bunnfallet ble samlet, vasket med vann og tørket i vakuum for å gjenvinne 340 mg av forbindelse 4 (91% utbytte). HPLC-analysen antydte en produktrenhet på 90%.

Forbindelse 4 (330 mg) ble dekarboksylert ved oppvarming i 15 mL DMSO ved 115-120°C i 10 minutter. En HPLC-test etter 10 minutter bekreftet at konverteringen var hovedsakelig fullstendig. DMSO ble fjernet ved destillering i vakuum (bad ved 40°C). Resten ble omrørt med 0,5 N NaOH for å gi en klar løsning. Surgjøring til pH 5,0 med 1N HCl ga 10-propargyl-4-deoksy-4-amino-10-deazapteroinsyre (forbindelse 5) som et gult fast stoff i 70% utbytte. HPLC indikerte produktrenhet på dette stadium som 90%.

Forbindelse 5 (225 mg, 0,65 mmol) ble koplet med dimetyl L-glutamat hydroklorid (137 mg, 0,65 mmol) ved anvendelse av BOP-reagenset (benzotriazol-1-yløksytris(dimetylamino) fosfonium heksafluorofosfat (287 mg, 0,65 mmol, Aldrich Chemical Co.) i DMF (10 mL) inneholdende trietylamin (148 mg, 1,46 mmol). Blandingens ble omrørt i 3 timer ved 20-25°C og deretter fordampet til tørrhet. Resten

ble omrørt med vann, og det vannuløselige urensede produktet ble samlet og tørket i vakuu. Det urensede produktet (350 mg) ble rensed ved silikagelkromatografi med eluering ved CHCl_3 -MeOH (10) inneholdende trietylamin (0,25 volum-%) for å gjenveiene 165 mg 10-propargyl-10-deazaaminopterin dimetyl ester (forbindelse 6, 5 50% utbytte) som var homogen ved TLC (CHCl_3 -MeOH 5:1).

Forbindelse 6 (165 mg, 0,326 mmol) ble suspendert i 10 mL omrørt MeOH til hvilket 0,72 mL (0,72 meq) 1N NaOH ble tilsatt. Omrøring ved romtemperatur fortsatte til løsnig oppsto etter noen få timer. Løsningen ble opprettholdt ved 20-25°C i 8 timer, 10 deretter fortynnet med 10 mL vann. Fordamping under redusert trykk fjernet metanolen, og den konsentrerte vandige løsningen ble etterlatt ved 20-25°C i ytterligere 24 timer. HPLC viste deretter at esterhydrolysen var fullstendig. Den klare vandige løsningen ble surgjort med eddiksyre til pH 4,0 for å selge 10-propargyl-10-deazaaminopterin som et lyst gult faststoff. Et oppsamlede, vannvaskede og vakuuomtørkede produkt veide 122 15 mg (79% utbytte). Elementanalyse, proton NMR og massespektroskopi var helt konsistente med den fastsatte strukturen. HPLC-analysen antydet en renhet på 98%, og viste at produktet var fritt for 10-deazaaminopterin.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av 10-propargyl-10-deazaaminopterin for fremstilling av et farmasøytisk
5 middel for behandling av T-cellelymfom.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, der 10-propargyl-10-deazaaminopterin er hovedsakelig fritt
for 10-deazaaminopterin.

10

3.

Anvendelse ifølge krav 1 eller 2, der det farmasøytiske medikament formuleres for
administrering av 10-propargyl-10-deazaaminopterin i en mengde på fra 30 til 275
mg/m² per dose.

15

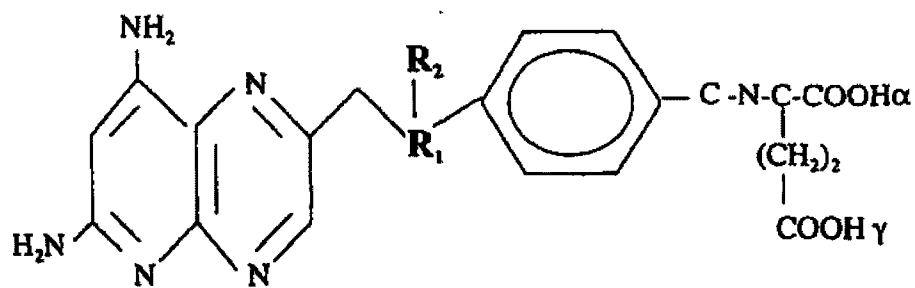


Fig. 1

MTX $\text{R}_1=\text{N}_1, \text{R}_2=\text{CH}_3$

PDX $\text{R}_1=\text{CH}, \text{R}_2=\text{H}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$

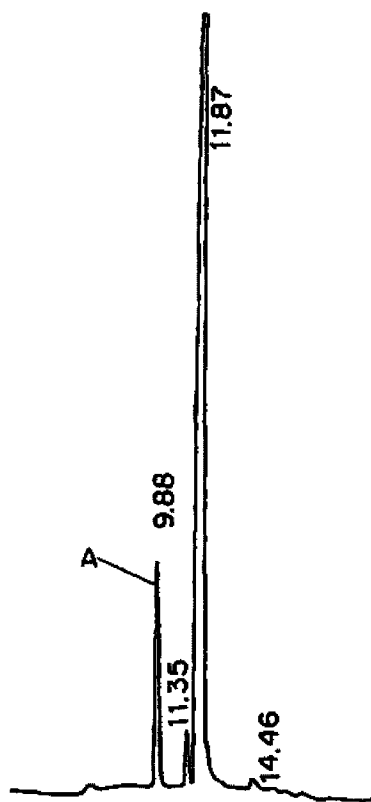


FIG. 2

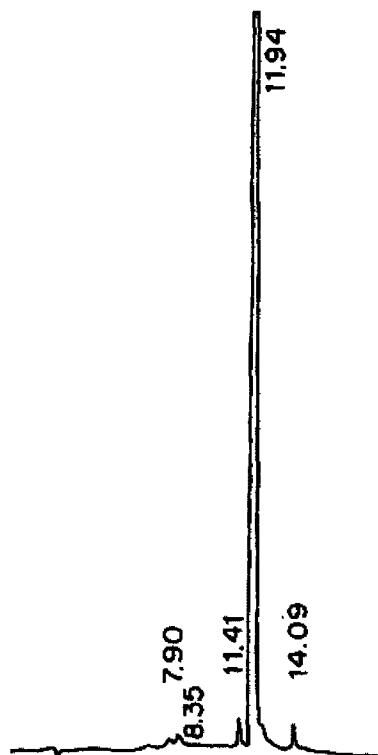


FIG. 3

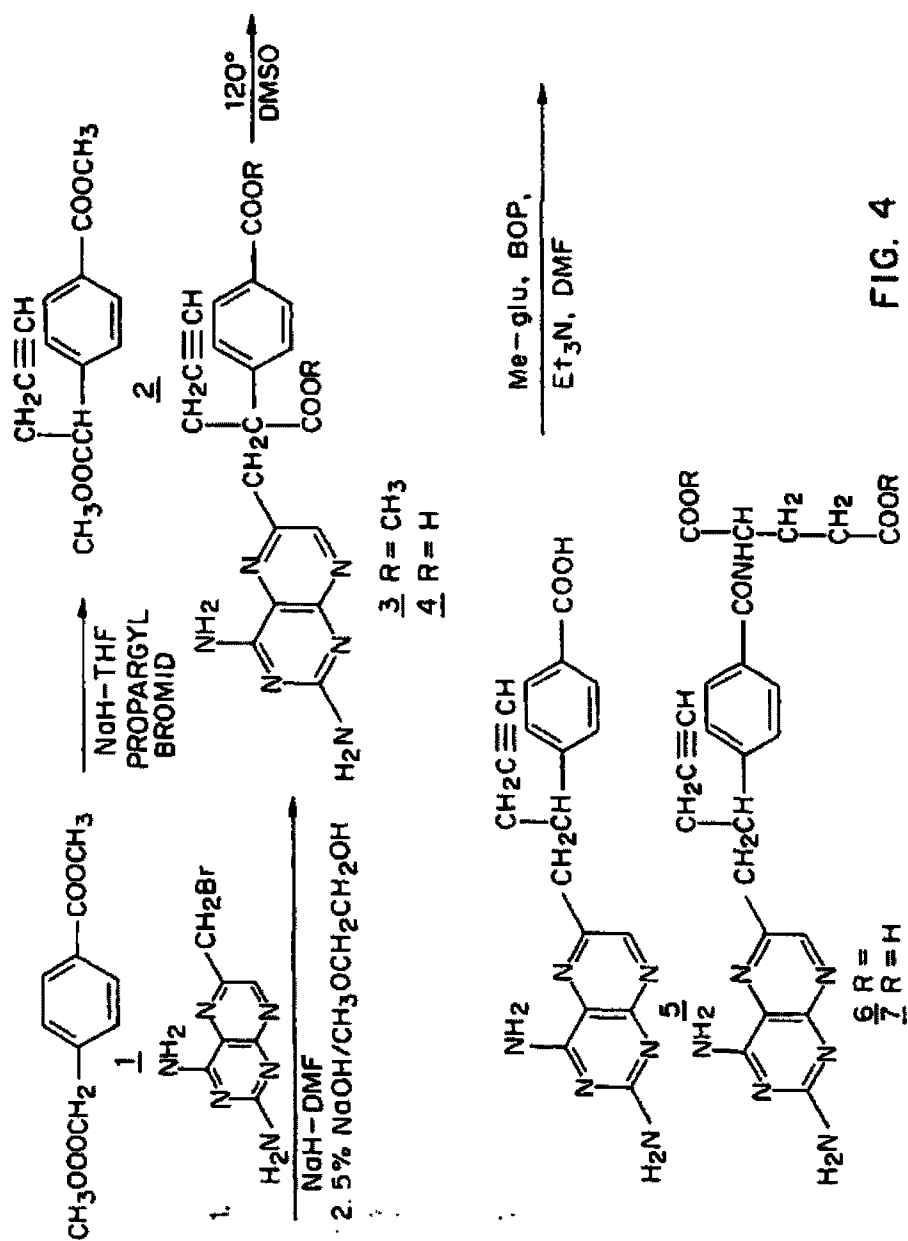


FIG. 4