



(12) **PATENT**

(11) **342302**

(13) **B1**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 38/16 (2006.01)

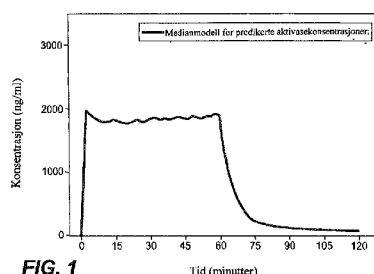
A61P 9/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20091296	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.08.01 PCT/US2007/074997
(22)	Inng.dag	2009.03.27	(85)	Videreføringsdag	2009.03.27
(24)	Løpedag	2007.08.01	(30)	Prioritet	2006.08.29, US, 60/823,868
(41)	Alm.tilgj	2009.05.28			
(45)	Meddelt	2018.04.30			
(73)	Innehaver	Genentech Inc., 1 DNA Way, US-CA94080-4990 SOUTH SAN FRANCISCO, USA			
(72)	Oppfinner	Peter Kuebler, 626 28th Street, US-CA94131 SAN FRANCISCO, USA			
(74)	Fullmektig	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Tenecteplase for anvendelse ved behandling av akutt, iskemisk slag hos et menneske
(56)	Anførte publikasjoner	HALEY, C.E. et al., A pilot dose-escalation safety study of Tenecteplase in acute ischemic stroke, 2005, Stroke, vol. 36, nr. 3, side 607-612 ISSN: 0039-2499., US 2003180282 A1, ZHANG, R.L., et al., Postischemic intracarotid treatment with TNK-tPA reduces infarct volume and improves neurological deficits in embolic stroke in the unanesthetized rat, 2000, Brain Res., vol. 878, nr. 1-2, side 64-71, ISSN: 0006-8993., KEYT, B. A. et al., A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, vol. 91, nr. 9, side 3670-3674, ISSN: 0027-8424., SEMBA, C. P., et al., Alteplase and tenecteplase: applications in the peripheral circulation, 2001, Tech Vasc Interv Radiol., vol.4, nr. 2, side 99-106.
(57)	Sammendrag	

Fremgangsmåte for behandling av akutt, iskemisk slag hos et menneske, som omfatter administrering av tenecteplase til mennesket i en totaldose på omtrent 0,05 til 0,5 mg/kg, gitt som (a) en initiell bolusdose på omtrent 0,015 til 0,15 mg/kg, fulgt av infusjon av en mengde som er lik totaldosen minus den initielle dosen, i løpet av en periode på omtrent 50-90 minutter, eller (b) en bolus. Sett for utførelse av denne fremgangsmåten er også beskrevet.



OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Oppfinnelsens område

5 Oppfinnelsen vedrører et trombolytisk middel for behandling av slag, mer spesielt enn fremgangsmåte for administrering av en tenekteplase i et bestemt doseringsregime for å behandle akutt, iskemisk slag.

Beskrivelse av beslektet kunnskap

10 Slag er et generelt uttrykk for akutt hjerneskade som er et resultat av sykdom i blodkarene. Dette presenterer et alvorlig problem for samfunnet, med omtrent 500 000 mennesker som dør av eller blir permanent funksjonshemmet av slag i De Forenede Stater hvert år. Slag kan klassifiseres i to hovedkategorier: blødningsslag (som er et resultat av lekkasje av blod utenfor de normale blodårene) og iskemisk slag (cerebralt iskemi som følge av mangel på blodtilførsel), denne søknaden vedrører sistnevnte.

15 Iskemisk slag er ansvarlig for omtrent en tredjedel av alle dødsfall i industrialiserte land og er hovedårsaken til alvorlig, langvarig funksjonshemming hos voksne over 45-års-alderen. Det er klart at det er et behov for farmakoterapi for å behandle akutt, iskemisk slag. Betraktelig innsikt har blitt oppnådd angående mekanismene for slag og kaskaden av hendelser som skjer etter slag, det er også en forbedret forståelse for nerveskade og celledød.

20 Det tre hovedmekanismene for iskemisk slag er trombose, embolisme og systemisk hypoperfusjon (med resulterende iskemi og hypoksi). I hver av disse slag-typene kalles hjerneområdet som dør som et resultat av mangel på blodtilførsel dertil, et infarkt. Obstruksjon av en cerebral arterie som resulterer fra en trombe som har bygget seg opp på veggen til en hjernearterie, kalles generelt "cerebral trombose." Ved cerebral embolisme oppstår det tettende materialet som blokkerer den cerebrale arterien nedstrøms i sirkulasjonen (en blodpropp fraktes for eksempel til den cerebrale arterien fra hjertet). Fordi det er vanskelig å avgjøre om et slag er forårsaket av trombose eller embolisme, anvendes uttrykket "tromboembolisme" for å dekke begge disse slagtypene.

30 Systemisk hypoperfusjon kan oppstå som en konsekvens av forhøyede blodlaktatnivåer, redusert hematokritt, lavt blodtrykk eller manglende evne fra hjertet til å pumpe blod adekvat.

Når symptomer på slag varer mindre enn i 24 timer og pasienten tilfriskner fullstendig, sies pasienten å ha undergått et forbigående, iskemisk angrep (TIA).

35 Symptomene på TIA er en midlertidig svekkelse av taleevne, syn, følelse eller bevegelse. Fordi et TIA ofte er tenkt å være en forløper for fullskalasklag, er pasienter som har opplevd et TIA kandidater for profylaktisk slagterapi, for eksempel med antikoaguleringsmidler (f.eks. kumarin og heparin), eller antiplateletmidler (slik som aspirin og tiklopidin).

Akutt, iskemisk slag (AIS) er en heterogen sykdomsprosess hvor forutsigelse av tilfriskning, funksjonshemming eller død selvfølgelig er vanskelig. Det er en typisk følge av en akutt tromboembolisk, arteriell, tettende lesjon. Lokaliseringen av den arterielle, tettende lesjonen ved akutt, iskemisk slag er relativt heterogen. Trombolytiske midler, slik som rekombinant vevsplasminogenaktivator (rtPA) er blitt anvendt i behandling av tromboembolisk slag og fungerer ved lysering av tromben som forårsaker iskemiet. Faktisk er intravenøs rtPA (alteplase, aktivase) det eneste medikamentet som er godkjent for behandling av akutt, iskemisk slag. Intravenøs rtPA (0,9 mg/kg, maksimalt 90 mg) med 10 % av dosen gitt som en bolus fulgt av en infusjon som varer i 60 minutter, er anbefalt behandling innen 3 timer fra start av iskemisk slag. Medikamentet antas å være mest nyttig hvis det blir administrert så snart som mulig etter akutt slag (Gross et al., Neurosurgery, 36: 1177 (1995), Ingall et al. Stroke, 35: 2418-2424 (2004), The ATLANTIS, ECASS og NINDS rt-PA Study Group Investigators, Lancet, 363: 768-774 (2004)), for å gjenopprette i det minste delvis cerebral blodgjennomstrømning i den iskemiske regionen og for å opprettholde liv i nevronene. Det er imidlertid ytterligere bevis for at administrering ved et senere tidspunkt med andre fremgangsmåter er effektiv for eksempel ved anvendelse av diffusjonsveide og perfusjons-MR-avbildningsteknikker og CT-perfusjonsteknologi. Tomsick, J. Vasc, Interv. Radiol., 15: S67-S76 (2004). I tillegg har kateterbasert behandling med intraarteriell vevsplasminogenaktivator (tPA), eller urokinase alene, eller med adjuvans ballongamgoioplasi/stenting for de pasientene som ikke kan få intravenøs behandling av akutt, iskemisk slag, vært vellykket. Ramee et al., Stroke, 35: e109-e111 (2004). En kombinert, intravenøs og intraarteriell tPA-fremgangsmåte for rekanalisering hos pasienter med iskemisk slag, er også blitt foreslått. The IMS Study Investigators, Stroke, 35: 904-912 (2004).

Trombolyse, lyseringen av en cerebral, arteriell propp med tPA innen timer fra de første symptomer på iskemisk slag, er blitt godkjent for behandling av akutt, iskemisk slag siden 1996. To andre midler, pro-urokinase (intraarteriell administrering direkte inn i M1 eller M2 arteriell trombe) og intravenøst ankrod, et fibinogensenkende middel avledet fra venomet til malayisk "pit viper" har vist terapeutisk fordel og kan være tilgjengelig for akutt, iskemisk slagterapi i fremtiden. Effekten av antistoffer mot ICAM-1 ved embolisk slag i en kaninmodell, fulgt av trombolyse med tPA, er også blitt undersøkt (Bowes et al. Exp. Neurol., 119:215-219 (1993)). Selv om tPA (30 minutter post-iskemi) og antistoff mot ICAM-1 (fem minutter post-iskemi) hver separat forbedret det neurologiske resultat i forhold til kontroller, var administrering av en kombinasjon av de to forbindelsene ved samme tid ikke mer effektivt enn administrering av noen av forbindelsene alene. Når trombolyse var forsinket tre uker etter embolisme, ble verken tPA eller kombinasjonen nevrologisk skade redusert. Eksperimenter med kaniner har også vist at tPA (30 minutter post-iskemi) og et antistoff mot CD18 (5 minutter post-iskemi) begge separat forbedret neurologisk resultat, selv om administrering av kombinasjonen av de to forbindelsene

samtidig ikke var mer effektiv enn administrering av noen av forbindelsene alene (Bowes et al., *Neurology*, 45: 815-819 (1995)). Kombinasjonen av anti-ICAM-I-antistoff (15 minutter post-iskemi) og tPA (2 timer post-iskemi) forlenget den post-iskemiske varighet ved hvilken tPA forble effektiv. Kombinasjonen var altså effektiv for å forlenge det terapeutisk vindu av tPA utenfor det effektive, terapeutiske vindu av tPA administrert alene i en kanin. Denne effekten har også blitt sett i rotter med tPA og en glykoproteininhibitor av IIB/IIIA-reseptor Li et al. *Circulation*, 107: 2837-2843 (2003). U.S. patentpublikasjonsnr. 2002/0081294 og U.S. 2004/005951 beskriver koadministrering av en trombolytisk forbindelse og et anti-CD18-antistoff for økning av blodgjennomstrømming i en infarkt-relatert arterie hvor et pattedyr, slik som et menneske (f.eks. akutt, myokardisk infarkt (AMI), hos et pattedyr med en blokkert hjertearterie eller fokalt, iskemisk slag forårsaket av obstruksjon av en cerebral arterie).

U.S. patentskrift nr. 6 541 452 beskriver en hjerneassosiert inhibitor av tPA og dens anvendelse i behandling av slag. U.S. patentpublikasjon 2004/0176347 beskriver et farmasøytisk preparat for behandling av cerebrale, iskemiske sykdommer som omfatter et astrocytt-funksjonsforbedrende middel og et trombolytisk middel, fortrinnsvis tPA som aktive ingredienser.

Tenekteplase (TNK, TNKASE, Genentech, Inc. South San Francisco, CA) er en genetisk konstruert variant av humant tPA, klonet og uttrykt i ovarieceller fra kinesisk hamster. Keyt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91: 3670-3674 (1994), se også Verstraete, *Am. J. Med.*, 109: 52-58 (2000) for en oversikt over tredje generasjons trombolytiske medikamenter generelt. Tenekteplase ble konstruert for å ha økt fibrin-spesifisitet og en økt halveringstid, sammenlignet med alteplase og ble godkjent i De Forenede Stater for en enkeltbolusadministrering hos pasienter med AMI.

Tenekteplase og alteplase var ekvivalente i 30 dagers dødelighet, når enkeltbolus av tenecteplase ble sammenlignet med frontmatet alteplase i akutt, myokardisk infarkt i den dobbelt blinde, randomiserte utprøvingen av ASSENT-2. Lindringen ved administrering av tenekteplase kan gi raskere behandling inn og ut av sykehuset. Van de Werft et al., *Lancet*, 354: 716-722 (1999). Resultatene fra ASSENT-2-undersøkelsen indikerte at total slagforekomst og 30-dagers dødelighet var lavere hos kvinnelige pasienter som var eldre enn 75, og som var behandlet med tenekteplase, enn hos de som var behandlet med alteplase, selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant. Forfatterne konkluderte med at kvinnelige pasienter og pasienter eldre 75 år antakelig vil ha større fordel av et trombolytisk middel som gis ifølge et vektjustert doseringsregime, f.eks. tenekteplase. Vermeer, *Thrombosis Research*, 103: Supplement 1, S101-S104 (30. september 2001). Andre trombolytiske medikamenter som kan være nyttige i behandling av AMI, inkluderer streptokinase, urokinase, anistreplase, alteplase, saruplase, reteplase, lanoteplase, stafylokinase, fibrolase, prourokinase og plasminogenaktivator fra vampyrflaggermus. Iqbal, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 6/1: 1-13 (2000).

Oppfølgingsdata med tenekteplase indikerte at den viser totaleffektivitet og toleranseprofiler som er lik dem som er fra alteplase, med sammenlignbar dødelighet etter ett års oppfølging. Tenekteplase har en tydelig fordel fremfor alteplase i redusert dødelighet hos pasienter som får sen behandling og redusert forekomst av ikke-cerebrale blødningskomplikasjoner i ASSENT-2. Dunn og Goa, *Am J Cardiovasc Drugs* 1 (1) 51-66 (2001).

Callahan et al., *HeartDrug* 1/5:281-290 (2001) er en oversikt som hevder at både r-PA og tenekteplase er effektive i behandling av AMI når disse er gitt som bolusterapi, en egenskap som kan lette tidligere behandlingsinitiering så vel som lavere behandlingskostnader. I en senere studie ble det funnet at de trombolytiske medikamentene (reteplase, tenekteplase, alteplase og streptokinase) ser ut til å være av lik effektivitet i reduksjon i dødelighet, og de tydelige fordeler av akselerert alteplase i GUSTO-I er konsistent med dette. Dundar et al., *QJM*, 96: 103-113 (2003). Tenekteplase ble funnet å være effektiv i behandling av AMI i kombinasjon med heparinet enoxaparin (ENOX) som har lav molekylvekt eller ufraksjonert heparin før sykehussituasjonen i en undersøkelse kalt ASSENT-3 PLUS. Kombinasjonen av tenekteplase med ENOX reduserer tidlige, iskemiske hendelser, men lavere doser av ENOX må testes på eldre pasienter Wallentin et al. *Circulation*, 108: 135-142 (2003), U.S. patentskrift nr. 7 084 118.

I behandling av iskemisk slag, Jonas et al., *Annals of the New York Academy of Sciences*, 939: 257-267 (2001) beskrives den predektive verdi av dyremodeller i vurdering av svikten i neuronale beskyttelsesmidler i forhold til trombolysesuksessen. Midler som hevdes å være nervebeskyttende i dyreslagmodeller, har alle sviktet i menneskeforsøk. Trombolyse er blitt rapportert som fordelaktig ved slag hos dyr og menneske. Hos dyr er effekten av nervebeskyttende midler og trombolytiske midler på infarktstørrelse tidsavhengig: tidlig initiering av behandling virker best og fordel tapes progressivt – og til slutt totalt med økende forsinkelse med tidspunktet for første behandling. Dyredataene viser også at totalt er de fordelaktige effektene av de nervebeskyttende midlene svakere og tapes fullstendig tidligere enn de fra trombolytika. De humane dataene viser at de mislykkede undersøkelsene av de nervebeskyttende midlene hadde inngangsvinduer som gikk langt utenfor vinduene til (alle) suksesser sett i tester av disse midlene hos mennesker. Derimot viste humane trombolyseundersøkelser enhetlig begrenset inngangstidspunkt til vinduer, hvor disse midlene har vist fordelaktig effekt hos dyr. I kliniske slagundersøkelser sviktet nervebeskyttende midler når det gjelder å være fordelaktige, fordi effektene av disse i beste fall er for svake, og de ble anvendt ved tidspunkt som fra dyremodellene kan forutsies å være for sene. Trombolytisk terapi, slik som tenekteplase og urokinase, som har en sterkere effekt enn nervebeskyttende midler i dyremodeller, ble anvendt klinisk under det tidlige vindu for optimal effektivitet og produserte fordelaktige resultater.

Området av intravenøs og intra-arteriell trombolyse for behandling av akutt, iskemisk slag, utvikles raskt. Begrensninger av eksisterende, trombolytiske midler har

ledet til utviklingen av nye, trombolytiske midler i løpet av det siste tiår, som er kalt tredje generasjons trombolytika. To av flere tredje generasjons trombolytiske midler er blitt undersøkt for behandling av akutt, iskemisk slag og inkluderer tenekteplase og reteplase. I egenskap av strukturelle modifiseringer har tredje generasjons trombolytika lengre halveringstider og større penetrering inn i trombematriksen. Den første prospektive, humane, kliniske undersøkelse evaluerte sikkerheten og effektiviteten til intra-arteriell reteplase hos 16 pasienter med iskemisk slag, og som var dårlige kandidater for intravenøs terapi med alteplase. Nær fullstendig eller komplett rekanalisering ble observert etter behandling hos 88 % av pasientene. Utviklingen og anvendelsen av tredje generasjons trombolytika forventes å øke andelen av rekanalisering og klinisk tilfriskning hos pasienter med iskemisk slag. Qureshi et al., Current Opinion in Investigational Drugs 3 (12): 1729-1732 (2002).

Monteplase som er en modifisert rtPA, reduserer for eksempel infarktvolum og blødningstransformasjon i rottemodell for embolisk slag. Muramatsu et al., Neurological Research, 24: 311-316 (2002). Andre slike tredje generasjons medikamenter inkluderer lanoteplase, plasmin eller en forkortet form av plasmin (mikroplasmin), en direkte-virkende trombolytt med ikke-trombolytisk relaterte, nevrobeskyttende terapeutiske aktiviteter, rekombinant plasminogenaktivator (rDSPA) alfa-1 fra spyttet til desmodus rotundus og et mutert fibrinaktivert, humant plasminogen (BB10153, British Biotech Inc.). Disse områdene av medikamentoppdagelse og utvikling er gitt som oversikt i Lapchak, Expert Opinion on Investigational Drugs 11: 1623-1632 (2002).

En multisenter, randomisert, dobbeltblindet, sekvensiell, doseøkende, klinisk undersøkelse kalt CLEAR-slagstudien, utføres nå for å evaluere sikkerheten til eptifibatid, som er et intravenøst, syklisk heptapeptid, som selektivt blokkerer plateglykoproteinet-IIb/IIIa-reseptoren i kombinasjon med lavdose-rtPA ved akutt, iskemisk slag som er behandlet innen tre timer.

Det er blitt foreslått at tenekteplase kan være nevrobeskyttende etter et slag som følge av dens økede fibrinspesifisitet fremfor alteplase, dens resistens mot PAI-1, og dens økede, biologiske halveringstid (18 vs. 10 minutter for alteplase), egenskaper som kunne lede til færre cerebrale blødninger enn alteplase hos slagpasienter.

En pilotstudie av tenekteplase ble utført på 88 pasienter med akutt, iskemisk slag som ble innrullert i løpet av 2000 til 2003 ved anvendelse av fire dosenivåer av tenekteplase: 0,1, 0,2, 0,4 og 0,5 mg/kg. Det var ingen symptomatiske, intrakraniale blødninger (ICH) i de første tre nivåene. To av tretten pasienter hadde symptomatisk ICH ved 0,5 mg/kg, og det var økende ICH ved økende doser (8 % - 38 %), med et resultat som er likt alteplasegruppen i den tidlige undersøkelsen av akutt, iskemisk slag. Tenekteplase testes for tiden i en klinisk randomisert, kontrollert fase IIb-studie av pasienter med akutt, iskemisk slag ved anvendelse av 0,1 mg/kg tenekteplase, 0,4 mg/kg tenekteplase og 0,9 mg/kg rtPA.

I en tidlig dyrestudie ble aktiviteten av tenekteplase sammenlignet med aktiviteten til alteplase i kaninmodeller for embolisk slag og perifer blødning. Infusjon av alteplase eller bolusadministrering av tenekteplase, resulterte i doseavhengig lysning av proppen. Tenekteplase ble funnet å være av en størrelsesorden mer potent enn alteplase på en milligram-per-kilogram basis. Ulikt alteplase forårsaket tenekteplase mindre systemisk aktivering av plasminogen og færre blødningstransformasjoner i denne modellen. Tenekteplase forlenget ikke templatblødningstider. Forfatterne hevder at ved kombinerende økt fibrin spesifisitet med redusert plasmaklaring, er det mulig å produsere et trombolytisk middel (tenekteplase) som er mer brukervennlig og mer patent enn villtype tPA. Ifølge forfatterne kan den signifikante reduksjonen i blødningsomdannelser skyldes konserveringen av systemisk plasminogen som ses med dette molekylet. Thomas et al., *Stroke*, 25: 2072-2078 (1994).

I en annen dyrestudie ble tenekteplase i en anvendelsesdose på 0,6 mg/kg eller 1,5 mg/kg sammenlignet med villtype-tPA i en kaninmodell for embolisk slag. Både villtype-tPA og tenekteplase forårsaket trombolyse i de fleste individene og skilte seg ikke fra hverandre. Verken tenekteplase eller tPA påvirket størrelsen av blødningene. Tenekteplase viser sammenlignbare forekomster av rekanalisering, sammenlignet med villtype-tPA i en modell for embolisk slag. Mens tPA øker blødningsforekomsten, er blødningen som er assosiert med tenekteplasebehandling ikke statistisk forskjellig, sammenlignet med kontroller eller tPA-gruppen. Forfatterne foreslo at tPA er lovende som en alternativ, trombolytisk behandling for slag, men de kunne ikke vise forbedret sikkerhet sammenlignet med villtype-tPA. Chapman et al., *Stroke*, 32: 748-52 (2001).

Mer nylige studier på mennesker indikerer mange paralleller med dyrestudier, ikke kun i hendelsen natur etter iskemi, men også i deres tidsforløp, Callaway, *Current Neuropharmacology*, 2/3: 277-294 (2004). Ko-administrering av NXY-059 (100 mg/kg) og tenekteplase (0,9 mg/kg) seks timer etter emboliske slag hos kaniner forbedrer kliniske graderingspoeng. Lapchak et al., *Experimental Neurology* 188: 279-285 (aug. 2004), kommentar i *Exp Neurol*, 188: 195-199 (aug. 2004). Wagner og Jauch *Experimental neurology* 188 (2): 195-199 (2004), kommentar i *Exp Neurol*. 188(2) 279-85 (2004) beskriver vinduet for behandling av akutt slag av trombolytika, slik som tenekteplase pluss sentralnervesystem (CNS)-beskyttende terapier, slik som oppfangere av frie radikaler, NXY 059 og nitrogenoksider. Lapchak et al., *Experimental Neurology*, 185: 154-159 (2004) beskriver en sammenligning av tenekteplase med alteplase på kliniske graderingspoeng etter emboliske slag med små propper hos kaniner. Kaninmodellen for embolisk slag etter liten blodpropp (RSCM) ble anvendt for analyse av en dose-responsprofil av tenekteplase (0,1 mg/kg-3,3 mg/kg) og alteplase (0,9 mg/kg-3,3 mg/kg) gitt intravenøst 1 time etter embolisering.

I ytterligere studier ble tenekteplase (0,9 mg/kg) eller alteplase (3,3 mg/kg) administrert 3 (eller 6) timer etter embolisering for å bestemme det terapeutiske vindu

for trombolytikaene. For begge studier ble adferdsanalyse utført 24 timer etter embolisering for å tillate bestemmelsen av den effektive slagdosen (P50) eller blodproppmengden (mg) som produserer neurologiske svikt i 50 % av kaninene.

Denne studien indikerer at tenekteplase har et vidt terapeutisk område, et terapeutisk vindu på minst 3 timer og en varig effekt. Sikkerhetsprofilen for tenekteplase er videre lik sikkerhetsprofilen til alteplase. Tenekteplase øker ikke forekomsten av intracerebral blødning (ICH) utover den som produseres av alteplase. Det terapeutiske området og vindu for alteplase er imidlertid mer begrenset enn for tenekteplase. Disse prekliniske studiene indikerer at tenekteplase har en bedre farmakologisk profil enn alteplase og støtter videre studier av tenekteplase i randomiserte, dobbeltblindede, kliniske undersøkelser hos slagpasienter. Se også Araujo et al., Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, bind 2003, side: Abstract nr. 102.2 (2003) Conference: 33. årlige møte i Society of Neuroscience, New Orleans, LA, USA, 8.-12. november 2003.

Det er et behov for å tilveiebringe en fremgangsmåte for forbedring av klinisk resultat ved akutt, iskemisk slag, slik som ved økning av cerebral blodgjennomstrømning og/eller reduksjon av infarktstørrelse, ved anvendelse av tenekteplase.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen er følgende som krevd. I et aspekt tilveiebringer oppfinnelsen tenekteplase for anvendelse ved behandling av akutt, iskemisk slag hos et menneske som omfatter administrering av tenekteplase til mennesket i en totaldose på omtrent 0,05 til 0,5 mg/kg, gitt som en initiell bolusdose på omtrent 0,015 til 0,15 mg/kg, fulgt av infusjon av en mengde som er lik totaldosen minus den initielle dosen i løpet av en periode på omtrent 50-90 minutter. Tenekteplase administreres praktisk til mennesket i form av en farmasøytisk akseptabel formulering, slik som de som er beskrevet i mer detalj her. Dosen er fortrinnsvis omtrent 0,2 til 0,3 mg/kg, mer foretrukket omtrent 0,25 mg/kg.

I én utførelsesform gis totaldosen som en initiell bolus fulgt av infusjonen.

Startdosen er fortrinnsvis omtrent 0,08 til 0,12 mg/kg, mer foretrukket omtrent 0,1 mg/kg bolus og/eller infusjonsperioden er omtrent 55-70 minutter, mer foretrukket omtrent 60 minutter. I en spesielt foretrukket utførelsesform er totaldosen omtrent 0,25 mg/kg gitt som en startbolus på omtrent 0,1 mg/kg, fulgt av infusjon av omtrent 0,15 mg/kg i løpet av omtrent 60 minutter. I en annen spesielt foretrukket utførelse administreres tenekteplase til mennesket i en totaldose på omtrent 0,25 mg/kg i omtrent 60 minutter, gitt som en startbolus på omtrent 0,1 mg/kg i løpet av 1 minutt, fulgt av infusjon av omtrent 0,25 mg/kg for resten av omtrent 60 minutter.

Fortrinnsvis administreres tenekteplase til mennesket ved et tidspunkt på mellom omtrent 15 minutter til omtrent 20 timer fra starten av akutt, iskemisk slag, mer foretrukket mellom omtrent 45 minutter til omtrent 6 timer, og enda mer foretrukket, opptil ikke mer enn omtrent 3 timer fra starten av akutt, iskemisk slag. I en foretrukket utførelsesform er bolusen intravenøs, og/eller infusjonen er kontinuerlig.

I en foretrukket utførelsesform omfatter behandlingen videre administrering av en effektiv mengde av et andre medikament til mennesket, hvor det første medikamentet er tenekteplase. Dette andre medikamentet er fortrinnsvis et nevrobekyttende middel, et trombolytisk middel, en antagonist av glykoprotein IIb IIIa eller et antistoff mot CD18. Dette andre medikamentet kan ko-administreres til mennesket enten før, etter eller samtidig med tenekteplase. Slikt andre medikament kan for eksempel administreres til pattedyret mer enn omtrent 3 timer etter starten av iskemisk slag (f.eks. minst én gang innen omtrent 3-8 timer og fortrinnsvis innen omtrent 3-6 timer fra starten av slaget).

Også beskrevet her er et sett som omfatter: en beholder som omfatter tenekteplase og instruksjoner for anvendelse av tenekteplase for å behandle akutt, iskemisk slag hos et menneske ved administrering av tenekteplase til mennesket i en totaldose på omtrent 0,05 til 0,5 mg/kg, gitt som (a) en initiell bolusdose på omtrent 0,015 til 0,15 mg/kg, fulgt av infusjon av en mengde som er lik den totale dosen, minus den initielle dosen, i løpet av en periode på omtrent 50-90 minutter eller (b) en bolus.

Settene kan videre omfatte en beholder som omfatter et andre medikament, hvor instruksjonene inkluderer instruksjoner for anvendelse av det andre medikamentet i kombinasjon med tenekteplase for å behandle iskemisk slag hos et menneske ved å administrere en effektiv mengde av det andre medikamentet til mennesket. Det foretrukne andre medikamentet er et nevrobekyttende middel, et trombolytisk middel, en antagonist av glykoprotein IIb IIIa eller et antistoff mot CD18.

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1 viser mediankonsentrasjoner av modellpredikert aktivase (alteplase) etter 0,9 mg/kg som en 10 % bolus i løpet av 1 minutt og 90 % i løpet av det gjenværende av 1 time. Dette var resultatene av en 1000-individs-simulering. Demografien var basert på dem som ble observert i pilotstudie for AIS-slag.

Figur 2 viser modellpredikerte farmakokinetikk (PK)-profiler fra 1000-individs-simuleringer som sammenligner mediankonsentrasjonene av modellpredikert alteplase (AKTIVASE) med median-, 5. og 95. persentilkonsentrasjonene for modellpredikert tenekteplase (TNK) fra bolus-infusjonsregime på 0,25 mg/kg. Simuleringen var basert på TNKase som ble administrert som 0,25 mg/kg som bolus på 0,1 mg/kg i løpet av 1 minutt og 0,15 mg/kg i løpet av det gjenværende av 1 time. 5. persentil av TNK er den nederste (og heltrukne) linjen på grafen, median av TNK er den prikkede linjen nær medianlinjen for aktivase og 95. persentil av TNK er den øverste, stiplede linjen. Medianmodellen for

predikert alteplasekonsentrasjon var basert på 0,9 mg/kg (90 mg/kg maks) som 10 % bolus og 90 % i løpet av det gjenværende av 1 time (aktivasemedian er den heltrukne linjen som når et platå og så faller av etter 60 minutter).

Figur 3 viser modellpredikerte PK-profiler fra 1000-individs-simuleringer som sammenligner mediankonsentrasjonene for modellpredikert alteplase (AKTIVASE) for et bolus-infusjonsregime med median-, 5. og 95. persentilkonsentrasjonene for modellpredikert tenekteplase (TNK) fra et 0,25 mg/kg bolus-alene-regime. 5. persentilen av TNK er den nederste (og heltrukne) linjen på grafen, TNK-median er den prikkede linjen over linjen for aktivasemedian og den 95. persentilen av TNK er den øverste, stiplede linjen. Mediankonsentrasjonen for modellpredikert alteplase var basert på 0,9 mg/kg (90 mg/kg maks) som 10 % bolus og 90 % bolus i løpet av det gjenværende av 1 time (aktivasemedian er den heltrukne linjen som når et platå og så faller av etter 60 minutter).

Detaljert beskrivelse av de foretrukne utførelsesformene

A. Definisjoner

"Slag" er definert her som en nevrologisk svekkelse forårsaket av en cerebrovaskulær ulykke (CVA) som ødelegger blodtilførselen til hjernen i minst 24 timer. Slag kan ta forskjellige former, inkludert blødende slag og iskemisk slag, hvor begge kan inndeles videre. Blødningsslag kan dermed for eksempel kjennetegnes ved en plutselig utvikling av nevrologisk svekkelse med ICH og subaraktinoid blødning (SAH), mens undertyper av iskemisk slag inkluderer lakunære, tromboemboliske og kardiemboliske slag. Uttrykket "slag" anvendes her i den videste forstand og inkluderer alle former av slag, enten de er spesifikt oppført her eller ikke.

"Forbigående iskemisk attack" eller "TIA" er definert her som et midlertidig avbrudd i blodtilførselen i hjernen som løses fullstendig innen 24 timer og vanligvis varer fra minutter til en time.

"Akutt, iskemisk slag" er definert her som en akutt utvikling av fokal eller global forstyrrelse av cerebral funksjon som følge av tromboembolisme som varer i mer enn 24 timer eller leder til død. Et akutt, fokalt, iskemisk slag er ødeleggelse av hjernen forårsaket av avbrudd i blodtilførselen til en region derav. Det akutte, iskemiske slag av interesse her forårsakes generelt av obstruksjon av hvilket som helst, én eller flere av arteriene, inkludert de viktigste, cerebrale arteriene, f.eks. midtre, cerebrale arterie, fremre, cerebrale arterie, bakre, cerebrale arterie, indre karotidarterie, vertebrale arterie eller basale arterie) og sekundære arterier eller arterioler. Den "arterielle obstruksjon" er generelt en enkelt blodpropp eller trombe eller flere blodpropp-partikler som tetter primære og sekundære arterier eller arterioler.

Uttrykket "intraventrikkulær blødning" eller "IVH" anvendes for å referere til blødning inne i eller rundt hjerneventriklene. IVH klassifiseres ofte i 4 grader: grad 1: blødning forekommer i et lite område av ventriklene, grad 2: blødning forekommer også inne i ventriklene, grad 3: ventriklene er forstørret av blodet, grad 4: blødning strekker seg inn i hjernevevet rundt ventriklene.

Ved "økning av cerebral blodgjennomstrømning eller reduksjon av infarktstørrelse" betyr utførelsen av å forbedre klinisk resultat ved induksjon av en statistisk eller fysiologisk, signifikant økning i cerebral blodgjennomstrømning og/eller en statistisk eller fysiologisk, signifikant reduksjon i infarktstørrelse i et behandlet pattedyr i forhold til et ubehandlet pattedyr som bestemt ved anvendelse av teknikker som er velkjente i faget, slik som for eksempel vaskulær avbildning. Cerebral blodgjennomstrømning som bestemt 2-4 timer etter administrering av antagonist, økes fortrinnsvis med minst 30 % og foretrukket med minst 50 % i forhold til et ubehandlet pattedyr. Infarktstørrelse målt 48 timer etter administrering av antagonist ønskes å være 20 % mindre og fortrinnsvis 50 % mindre enn hos et ubehandlet pattedyr.

Et "infarkt" er et nekroseområde i et vev eller organ, for eksempel hjerte eller hjerne, resulterende fra obstruksjon av den lokale sirkulasjonen av en trombe eller blodpropp. Infarktstørrelse kan måles ved kjente fremgangsmåter.

En "infarktrelatert arterie" er en arterie som når den er minst delvis blokkert av en trombe eller blodpropp, gir opphav til et infarkt i et vev eller organ, for eksempel hjerte eller hjerne.

"Behandling" refererer til både terapeutisk behandling og profylaktiske eller preventive tiltak. De med behov for behandling inkluderer dem som allerede har forstyrrelsen, så vel som dem hvor forstyrrelsen skal forhindres. Foretrukket her er behandlingen av de individene som har blitt diagnostisert som å ha lidd av slag, spesielt akutt, iskemisk slag.

Som her anvendt, refererer uttrykket "tenekteplase", også kjent som TNK-tPA eller TNKASE, et merke av en variant av vevsplasminogenaktivator, til en tPA-variant som er betegnet T103N, N117Q, K296A, H297A, R298A, R299A tPA som er tilgjengelig fra Genentech, Inc. (South San Francisco CA), hvor Thr103 fra villtype-tPA er forandret til Asn (T103N), Asn117 fra villtype-tPA er forandret til Gln (N117Q) og Lys-His-Arg-Arg (SEKV. ID. NR.: 1) 296-299 fra villtype-tPA er forandret til Ala-Ala- Ala-Ala (SEKV. ID. NR.: 2) (KHRR296-299AAAA). Se bakgrunnsdelen her og U.S. patentskrift nr. 5 612 029.

Et "pakningsvedlegg" anvendes for å referere til instruksjoner for kunder, og som er inkludert i kommersielle pakninger av terapeutiske produkter som inneholder informasjon angående indikasjonene, anvendelsen, doseringen, administreringen, kontraindikasjonene, andre terapeutiske produkter som skal kombineres med pakningsproduktet og/eller advarsler angående anvendelsen av slike terapeutiske produkter osv.

Et "medikament" er et aktivt medikament for å behandle slag eller dets symptomer eller bivirkninger.

Et "andre medikament" kan tilsettes for å hjelpe det første medikamentet, tenekteplase, for å behandle slaget. Eksempler på slike andre medikamenter inkluderer uten
 5 begrensning aspirin, intercellulært adhesjonsmolekyl (ICAM)-1 og LFA-1-antagonister, inkludert antistoffer, slik som enlimomab (et monoklonalt antistoff mot ICAM-I) og anti-stoffer mot CD18 og CD11a, humane anti-leukocytiske antistoffer, slik som Hu23F2G, antagonister mot glykoprotein IIb IIIa, slik som eptifibatid (INTEGRELIN) (et intravenøst, syklisk heptapeptid som selektivt blokkerer glykoproteinreseptoren IIb/IIIa fra blodplater,
 10 rettede trombininhibitorer, ekstern eller lokal ultralyd, mekanisk proppfjerning eller løsning, fibrinolytiske midler, nervesårtilhelingsmidler, slik som basal fibroblastvekstfaktor (f.eks. FIBLAST), neurobeskyttende midler, slik som citicolin, magnesium, nalmefen, dizocilpin, nimodipin, lamotrigin, sipatrigin, lubelozol, mexiletin, klometioazol, kalsium og natrium-kanalblokkerende midler, beta-amino-3-hydroksey-5-meylisisoksasol-4-propionsyre-
 15 antagonist, en serotoninagonist, en transmembrankaliumkanalmodulator, midler som inhiberer astrocyttaktivitet (f.eks. ONO 2506), antioksidanter (f.eks. MCI-186), monoklonale anti-adhesjonsantistoffer, og antagonister og antistoffer som inhiberer plate-aggregering, slik som argatroban og abciximab (REOPRO), fenytoin, nitrogenoksider, CNS-beskyttende terapier, fangere frie radikaler, slik som tirilazad, reaktive oksygenmetabolitter
 20 og antioksidanter og andre trombolytiske midler enn tenekteplase som definert nedenfor, slik som for eksempel acylert plasminogen-streptokinaseaktivatorkompleks (APSAC), enkeltkjedeurokinase-plasminogenaktivator (scu-PA), trombinlignende enzymer fra slangevenom, slik som ankrod (fortrinnsvis intravenøst, et fibrinsenkende middel avledet fra venomet til den malayiske "pit viper"), streptokinase (f.eks. SAKSTAR), urokinase,
 25 anistreplase, alteplase, saruplase, reteplase, lanoteplase (SUN-9216, Genetics Institute Inc.), plasmin, en forkortet form av plasmin (mikroplasmin, ThromboGenics Ltd), en direktevirkende trombolitt med ikke-trombolittrelatert nevrobeskyttende aktiviteter, rekombinant desmodus rotundus spytt-plasminogenaktivator (rDSPA)-alfa-1 (Sherng/Teijin Pharmaceutical), et mutert fibrinaktivert, humant plasminogen (BB10153, British Biotech
 30 Inc.), stafylokinase, fibrolase, prourokinase (intra-arteriell administrering direkte inn i M1 eller M2 arteriell trombe), monteplase (modifisert rtPA), pamiteplase, tisokinase og vampyrplasminogenaktivator, et astrocyttfunksjonsforbedrende middel, slik som det som er beskrevet i US 2004/0176347, et "spin-trap"-middel, slik som NXY-059 (cerovieve), klopido-rel, n-metyl-dextro-asparaginsyrereseptor-blokkerende middel, et antikvalme-middel, en inhibitor av kaspase 3, ((tert-butylimino)metyl) 1,3 (benzendisulfonat-n-oksidi),
 35 ebselen, glutationperoksidase, norfenazon, rovelizumab, laktacystinbeta-lakton, tsukubaenolid, 4-fosfonometylpipekolinsyre, eliprodil, antistoffer mot gangliosid GM1 og biologisk aktive varianter, salter og derivater av alle som er nevnt ovenfor.

Et "trombolytisk middel" er et molekyl som bryter opp og/eller oppløser en trombe. Eksempler på trombolytiske midler inkluderer streptokinase, acylert plasminogenstreptokinase-aktivatorkompleks (APSAC), urokinase, enkeltkjedeurokinase-plasminogenaktivator (scu-PA), trombinlignende enzymer fra slangevenom, slik som ankrod (Bell, W.

5 "Defibrinogenating enzymes" I Colman et al. (red.): Hemostasis and Thrombosis Lippincott, Philadelphia (1987), s. 886), tPA, og biologisk aktive varianter av alle som er nevnt ovenfor. Passende trombolytiske midler som kan anvendes i foreliggende oppfinnelse er for eksempel beskrevet i U.S. patentskrift nr. 5 770 425, 5 770 426, 5 612 029, 5 520 911, 5 736 134, 5 728 567, 5 714 145, 5 840 564, 5 616 486, 5 411 871, 5 520 913, 5 262 170 og

10 5 108 901.

"Ko-administrering" eller "ko-administrerende" som anvendt her, betyr administreringen av det andre medikamentet under det effektive, terapeutiske vindu av tenekteplasen som administreres alene. Det andre medikamentet kan dermed administreres før, samtidig med eller etter tenekteplasen. Avhengig av typen av andre medikamenter, startes

15 administreringen av det andre medikamentet, slik som antistoff mot CD18, fortrinnsvis fra omtrent 1 time før, opptil umiddelbart (1-15 minutter) før, mer foretrukket samtidig med starten av administreringen av tenekteplasen. Ko-administrering omfatter også administrering av det andre medikamentet etter starten av administrering av tenekteplasen, for eksempel omtrent 15-30 minutter etter og opptil omtrent 3 timer etter. Ko-

20 administrering inkluderer administrering i form av en enkeltformulering, der de to medikamentene kan, men ikke må være fysisk separert fra hverandre.

Det "effektive, terapeutiske vindu" av tenekteplase administrert alene, betyr tidsperioden eller tidsvinduet etter et infarkt forårsaket av blokkering av en arterie under hvilket tenekteplasen, når den er administrert alene, er effektiv for å reetablere blodgjennom-

25 strømning i arterien i forhold til en kontroll som ikke mottar tenekteplasen. Det effektive, terapeutiske vinduet er artsavhengig for tenekteplase, men kan enkelt bestemmes ved standard tester som evaluerer effektiviteten til tenekteplasen i forhold til kontroller.

Uttrykket "antistoff mot CD18" når det er anvendt her, refererer til et antistoff som binder til CD18 (fortrinnsvis humant CD18) og inhiberer, eller vesentlig reduserer, en

30 biologisk aktivitet av CD18. Normalt vil antistoffet blokkere (delvis eller fullstendig) evnen til en celle (f.eks. en neutrofil) som uttrykker CD18-subenheten på dens celleoverflate til å binde til endotel. Eksempler på antistoffer mot CD18 inkluderer MHM23 (Hildreth et al. (1983)), M18/2 (IgG_{2a}, Sanches-Madrid et al., Eur. J. Immunol. 13(3):202-208 (1983)), H52 (American Type Culture Collection (ATCC) deposit HB 10160), Mas191c og IOT18

35 (Vermot Desroches et al., Scand. J. Immunol. 33(3):277-286 (1991)) og NA-8 (WO 94/12214). Det foretrukne antistoffet binder til CD18-epitopen til hvilken enten MHM23 eller H52 binder. Antistoffet har fortrinnsvis en høy affinitet for CD18-polypeptidet. I foretrukne utførelsesformer har antistoffet en affinitet for CD18-antigen på omtrent 4 nM eller mindre. Affiniteten er fortrinnsvis omtrent 3 nM eller mindre, og mest foretrukket omtrent 1 nM eller

mindre. I visse utførelsesformer kan antistoffet binde til en region i det ekstracellulære domenet til CD18 som assosieres med CD11b, og antistoffet kan også dissosiere alfa- og betakjeder (antistoffet kan for eksempel dissosiere CD11b og CD18-komplekset, som er tilfellet for MHM23-antistoffet).

5

II. Fremgangsmåte for utførelse av oppfinnelsen

I tillegg til tidlig intervensjon har behandlingsresultatet av slag med trombolytiske midler, slik som tenekteplase, og overlevelsen og tilfriskningen hos slagpasienter etter behandling nær sammenheng med måten hvor den trombolytiske terapien administreres.

10 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbedret protokoll for behandling av slag, spesielt akutt, iskemisk slag med tenekteplase. Behandlingsprotokollene og doseringsregimene ifølge foreliggende oppfinnelse resulterer i farmakokinetiske profiler som tilbyr maksimal effektivitet og sikkerhet og representerer dermed en signifikant fordel i den trombolytiske terapien av slag.

15 I et aspekt tilveiebringer oppfinnelsen behandling av akutt, iskemisk slag hos et menneske som omfatter administrering av tenekteplase til mennesket i en totaldose på omtrent 0,5 til 0,15 mg/kg (fortrinnsvis omtrent 0,2 til 0,3 mg/kg, og mer foretrukket omtrent 0,25 mg/kg), gitt som en startdose på omtrent 0,015 til 0,15 mg/kg bolus (fortrinnsvis omtrent 0,08 til 0,12 mg/kg bolus, mer foretrukket omtrent 0,1 mg/kg bolus),
 20 fulgt av infusjon av den gjenværende mengden til totalt omtrent 0,05 til 0,5 mg/kg (fortrinnsvis omtrent 0,2 til 0,3 mg/kg, mer foretrukket omtrent 0,25 mg/kg) i løpet av en periode på omtrent 50-90 minutter, mer foretrukket omtrent 55-70 minutter og mest foretrukket omtrent 60 minutter. Dersom totaldosen for eksempel er omtrent 0,25 mg/kg tenekteplase, er startbolusdosen fortrinnsvis omtrent 0,1 mg/kg og den
 25 etterfølgende infusjonen er omtrent 0,15 mg/kg. Basert på nåværende eksperimenter er dette det mest foretrukne regimet, hvor den etterfølgende infusjon gis i løpet av omtrent 60 minutter. Det bemerkes imidlertid at det mest foretrukne doseringsskjemaet kan variere innen de spesifikke doseringsområdene, avhengig av forskjellige faktorer, inkludert den spesifikke typen og omfanget av slaget, pasienttilstanden, tiden som har gått fra starten av
 30 slaget og dets like.

Infusjonen av tenekteplase kan følge umiddelbart etter at bolusdosen er fullstendig eller kan separeres fra fullføring av bolusdoseringen med opptil omtrent 30 minutter, men det er foretrukket å starte infusjonen umiddelbart etter at bolusdosen er fullført. Bolusinjiseringen er fortrinnsvis intravenøs, men den kan injiseres på andre måter,
 35 slik som intraarterielt. Infusjonen er fortrinnsvis kontinuerlig via intravenøse, intramuskulære, intraperitoneale, intracerebrospinale, subkutane, intraartikulære, intrasynoviale eller intratekale veier, men den foretrukne infusjon er intravenøs.

I et alternativt aspekt behandles akutt, iskemisk slag hos et menneske med administrering av tenekteplase i en totaldose på omtrent 0,05 til 0,15 mg/kg, fortrinnsvis

omtrent 0,2 til 0,3 mg/kg, mer foretrukket omtrent 0,25 mg/kg, gitt eksklusivt som en bolusdose. Bolusen er fortrinnsvis intravenøs.

Slag er en alvorlig tilstand og den tredje hovedårsak til dødsfall i De Forenede Stater. Siden overlevelse og tilfriskningsgraden er en funksjon av tiden for diagnose og intervensjon, er det i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse vurdert at tenekteplasen skal administreres til en pasient så snart som mulig, når tilstanden som følge av akutt, iskemisk slag er blitt diagnostisert eller er foreslått ved akutt mangel på nevrologisk undersøkelse.

Initielle, kliniske presentasjoner av akutt, iskemisk slag inkluderer typisk én eller flere av (1) bevissthetsendringer, slik som sløvhets eller koma, forvirring eller opprørthet, hukommelsestap, anfall og/eller delirium, (2) hodepine som er intens og uvanlig alvorlig, er assosiert med redusert nivå av bevissthet/nevrologisk svikt og/eller inkluderer uvanlig/alvorlig nakke- eller ansiktssmerte, (3) afasi (usammenhengende tale eller vanskeligheter med å forstå tale), (4) ansiktssvakhet eller asymmetri, (5) dårlig koordinering, svakhet, paralyse eller følelsetap fra ett eller flere lemmer, (6) ataksi (dårlig balanse, klønnethet eller vanskeligheter med å gå), (7) synstap og (8) intens høydeskrek, dobbeltsyn, ensidig hørselstap, kvalme, oppkast og/eller fotofobi. Tilstedeværelsen av ett eller flere av disse manifestasjonene kan være en første indikasjon på akutt, iskemisk slag som kan verifiseres ved differensiell oppfølgingsdiagnose og nevrologisk undersøkelse.

Nevrologisk undersøkelse, og alternativt, nerveavbildningsteknikker, slik som computertomografi (CT) inkludert ikke-kontrast-CT og perfusjons-CT) og magnetisk resonansavbildning (MRI) (inkludert diffusjonsveid avbildning (DWI) og perfusjonsavbildning (PI)), vaskulær avbildning (f.eks. dobbelscanning og transkranial doppler-ultralys og laser-doppler) og angiografi (f.eks. komputert, digital substraksjonsangiografi (DSA) og MR-angiografi), så vel som andre invasive eller ikke-invasive teknikker, er tilgjengelige for diagnosen akutt, iskemisk slag.

Flere skalaer er tilgjengelige for å vurdere alvorlighetsgraden av slag. Disse inkluderer Barthel-indeksen (Mahoney og Barthel, Maryland State Medical Journal, 14:56-61 (1965)), den modifiserte rankinskalaen (Rankin, Scot. Med. J. 2:200-215 (1957), van Swieten et al., Stroke, 19: 604-607 (1988), Duncan et al., Stroke, 31: 1429-1438 (2000)), Glasgow-resultatsskalaen (Jennett og Bond, Lancet, 1(7905):40-4 (1975), Teasdale, J. Neuro. Neurosurg. Psychiatry, 41:603-610 (1978), Jennett et al., Lancet, 1:480-484 (1995) og slagskalaen fra the National Institute of Health (NIHSS) (Brott et al., Stroke, 20:264-870 (1989)). Fremgangsmåtene ifølge foreliggende oppfinnelse er passende for behandling av akutt, iskemisk slag av alle alvorlighetsgrader.

Tenekteplasen vil fortrinnsvis administreres i doseringen og doseringsregimet her minst én gang ved hvilket som helst tidspunkt fra umiddelbart etter, til omtrent 24 timer etter starten av slaget. I visse utførelsesformer administreres tenekteplasen først til pasienten mellom omtrent 15 minutter (eller omtrent 30 eller 45 minutter) til omtrent 20

timer (mer foretrukket omtrent 10 timer, eller omtrent 6 timer, eller 3 timer, eller omtrent 90 minutter, eller omtrent 60 minutter) fra starten av slaget. I en spesiell utførelsesform utsettes en pasient, som kommer innen 3 timer fra starten av tegn og symptomer som er overensstemmende med et akutt, iskemisk slag, for trombolytisk terapi med tenekteplase ifølge foreliggende oppfinnelse.

I behandlingen her kan en effektiv mengde av et andre medikament administreres (hvor tenekteplase er et første medikament) til pasienten sammen med tenekteplase. Det andre medikamentet kan være ett eller flere medikamenter og kan for eksempel inkludere dem som er fremsatt ovenfor. Foretrukne slike medikamenter inkluderer nevrobeskyttende midler, antikvalmemidler, et "spin-trap"-middel, intercellulært adhesjonsmolekyl (ICAM)-1 og antagonister mot LFA-1, slik som antistoffer mot CD11a og CD18, antagonister mot glykoprotein IIb IIIa, nevronalt sårhelingsmiddel, antistoffer som inhiberer plateaggregering og adhesjon og humane antileukocytiske antistoffer, eller annet trombolytisk middel enn tenekteplase. Nevrobeskyttende midler, andre trombolytiske midler, antagonister mot glykoprotein IIb IIIa og antistoffer mot CD18 er mer foretrukket.

Disse andre medikamentene anvendes generelt i de samme doseringer og administreringsveier som anvendt her før, eller fra omtrent 1-99 % av de hertil tidligere anvendte doseringer. Dersom slike andre medikamenter anvendes i det hele tatt, anvendes de fortrinnsvis i lavere mengder enn om tenekteplase ikke var til stede, spesielt i etterfølgende doseringer utover den initielle doseringen med tenekteplase for å eliminere eller redusere bivirkninger som er forårsaket av dette.

Når et andre medikament administreres i en effektiv mengde med dosering av tenekteplasebolus, kan det administreres med hvilken som helst dosering, for eksempel kun med én slik dosering eller med mer enn én slik dosering. I en utførelsesform administreres det andre medikamentet med den initielle bolusdoseringen. I en annen utførelsesform administreres det andre medikamentet med de første og andre doseringene. I enda en ytterligere utførelsesform administreres det andre medikamentet med alle tenekteplase-doseringer.

Den kombinerte administreringen inkluderer ko-administrering (samtidig administrering), ved anvendelse av den separate formuleringen eller en enkelt farmasøytisk formulering og etterfølgende administrering i hvilken som helst rekkefølge, hvor det fortrinnsvis er en tidsperiode, mens begge (eller alle) aktive midler samtidig utøver deres biologiske aktiviteter. Det er foretrukket at etter den initielle eksponering, reduseres mengden av slikt middel eller elimineres for å redusere eksponeringen av individet mot et middel med bivirkninger, slik som prednison og syklofosamid.

I tillegg kan en innretning, slik som en INTERCOOL-innretning og/eller anvendelse av ekstern is ved 33 °C eller lignende temperatur, anvendes sammen med tenekteplase for behandling av slaget.

Terapeutiske formuleringer av tenekteplasen fremstilles for lagring ved blanding av tenekteplasen som har den ønskede renhetsgrad med alternative, fysiologisk akseptable bærere, hjelpestoffer eller stabilisatorer (Remington's Pharmaceutical Sciences 16. utgave, Osol, A. Ed. (1980)) i form av frysetørrede formuleringer eller vandige løsninger. Akseptable bærere, hjelpestoffer eller stabilisatorer er ikke-toksiske for mottakere ved doseringene og konsentrasjonene som anvendes og inkluderer buffere, slik som fosfat, citrat og andre organiske syrer, antioksidanter, inkludert askorbinsyre, polypeptider med lav molekylvekt (mindre enn omtrent 10 residier), proteiner, slik som serumalbumin, gelatin eller immunglobuliner, aminosyrer, slik som glysin, glutamin, asparagin, histidin, arginin eller lysin, monosakkarider, disakkarider og andre karbohydrater, inkludert glukose, mannose, trehalose eller dekstriner, chelaterende midler, slik som EDTA, sukkeralkoholer, slik som mannitol eller sorbitol, saltdannende motioner, slik som natrium og/eller ikke-ioniske surfaktanter, slik som TWEEN, PLURONCS eller PEG.

De aktive ingrediensene kan også innfanges i mikrokapsler som for eksempel fremstilles ved koaserveringsteknikker eller ved interfasiell polymerisering, for eksempel henholdsvis hydroksymetylcellulose eller gelatin-mikrogkapsler og poly-(metylmetacrylat) mikrokapsler, i kolloidale medikamentleveringssystemer (for eksempel liposomer, albuminmikrosfærer, mikroemulsjoner, nanopartikler og nanokapsler) eller i makroemulsjoner. Slike teknikker er beskrevet i Remington's Pharmaceutical Sciences 16. utg., Osol, A. Ed. (1980).

Formuleringene som skal anvendes for administrering *in vivo* må være sterile. Dette utføres enkelt ved filtrering gjennom sterile filtreringsmembraner før eller etter frysetørring og rekonstituering.

Fremstilling med opprettholdt frigjøring kan anvendes. Passende eksempler på preparater med opprettholdt frigjøring inkluderer halvpermable matrikser av faste, hydrofobe polymerer, inneholdende tenekteplasen, for matriksene er i form av formede artikler, for eksempel filmer eller mikrokapsler. Eksempler på matrikser med opprettholdt frigjøring inkluderer polyestere, hydrogeler (f.eks. poly(2-hydroksyetyl-metakrylat) eller poly(vinylalkohol)), polylaktider (U.S. patentskrift nr. 3 773 919), kopolymerer av L-glutaminsyre og γ -etyl-L-glutamat, ikke-degraderbar etylen-vinylacetat, degraderbare kopolymerer av melkesyre-glykolsyre, slik som LUPRON DEPOT (injiserbare mikrosfærer sammensatt av kopolymer av melkesyre-glykolsyre og leuprolidacetat) og poly-D-(-)-3-hydroksysmørsyre. Mens polymerer, slik som etylen-vinylacetat og melkesyre-glykolsyre tillater frigjøring av molekyler i mer enn 100 dager, frigjør visse hydrogeler proteiner i kortere tidsperioder. Når innkapslede antistoffer forblir i kroppen i lenger tid, kan de denaturere eller aggregere som et resultat av eksponering for fuktighet ved 37 °C, som resulterer i et tap av biologisk aktivitet og mulige forandringer i immunogenisitet. Funksjonelle strategier kan anvendes for stabilisering, avhengig av mekanismen som er involvert. Dersom aggregeringsmekanismen oppdages å være intermolekylær S-S-

bindingsdannelse gjennom tio-disulfidombytting, kan for eksempel stabilisering oppnås ved modifisering av sulfydrilresidier, frysetørring fra sure løsninger, kontroll av fuktighetsinnhold, anvendelse av passende tilsetningsstoffer og utvikling av spesifikke polymer-matrikspreparater.

5 Tenekteplasepreparater med opprettholdt frigjøring inkluderer også liposom-innkapslet tenekteplase. Liposomer som inneholder tenekteplasen fremstilles ved fremgangsmåter som er kjent i faget, slik som beskrevet i Epstein et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688 (1985), Hwang et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:4030 (1980) og U.S. patentskrift nr. 4 485 045 og 4 544 545. Normalt er liposomene små (omtrent 200-800
10 ångstrøm) av énmembranstype, hvor lipidinnholdet er større enn omtrent 30 mol% kolesterol, den valgte andel justeres for den optimale tenekteplaseterapien. Liposomer med økt sirkulasjonstid er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 5 013 556.

Den eksakte totaldosering av tenekteplase som skal anvendes og hvor mye som er ved bolus og hvor mye som er ved infusjon eller om kun bolus kunne anvendes, vil for
15 eksempel avhenge av den eksakte natur av slaget som skal behandles, alvorlighetsgraden og forløpet av slaget, om tenekteplasen administreres for preventive eller terapeutiske formål, tidligere terapi, pasientens kliniske historie og respons mot tenekteplasen og avgjørelsen av tilsynslegen. Progresjonen ifølge denne terapien måles enkelt ved konvensjonelle teknikker analyser som er beskrevet her.

20 Også beskrevet er fremstilte artikler og sett som inneholder materialer som er nyttige for forbedring av klinisk resultat ved slag. Den fremstilte artikkelen omfatter en beholder med et merke. Passende beholdere inkluderer for eksempel flasker, ampuller og reagensrør. Beholderne kan formes fra forskjellige materialer, slik som glass eller plastikk. Beholderen inneholder et preparat som er effektivt for behandling av slag som definert her
25 og kan ha en steril tilgangsåpning (beholderen kan for eksempel være en pose med intra-venøs løsning eller en ampulle som har en gjennomtrengbar kork for en underhuds-injeksjonsnål). Det aktive middelet i preparatet er tenekteplase. Merket på beholderen indikerer at preparatet anvendes for behandling av slag, som beskrevet ovenfor, og kan også indikere instruksjoner for anvendelse *in vivo*, slik som dem som er beskrevet ovenfor.

30 Spesifikt omfatter settet i en utførelsesform en beholder som omfatter tenekteplase og instruksjoner for anvendelse av tenekteplasen for å behandle akutt, iskemisk slag hos et menneske ved administrering av tenekteplasen til mennesket i en totaldose på omtrent 0,05 til 0,5 mg/kg, gitt som (a) en initiell bolusdose på omtrent 0,015 til 0,15 mg/kg, fulgt av infusjon av en mengde som er lik totaldosen minus den initielle dosen i løpet av en periode
35 på omtrent 50-90 minutter eller (b) en bolus. Totaldosen er fortrinnsvis omtrent 0,2 til 0,3 mg/kg, mer foretrukket omtrent 0,25 mg/kg og startdosen under alternativ (a) ovenfor er omtrent 0,08 til 0,12 mg/kg, mer foretrukket omtrent 0,1 mg/kg.

I én utførelsesform av settet gis totaldosen som en startbolus, fulgt av infusjonen. I en foretrukket utførelsesform er totaldosen omtrent 0,25 mg/kg, gitt som en startbolus på omtrent 0,1 mg/kg, fulgt av infusjon av omtrent 0,15 mg/kg i løpet av omtrent 60 minutter.

Ifølge en annen utførelsesform av settet gis totaldosen som en bolus.

Disse settene kan alternativt også omfatte en beholder som inneholder et andre medikament, hvor instruksjonene inkluderer retningslinjer for anvendelse av det andre medikamentet i kombinasjon med tenekteplase for å behandle iskemisk slag hos et menneske ved administrering av en effektiv mengde av det andre medikamentet til mennesket. Eksempel på andre medikamenter og foretrukne andre medikamenter er oppført ovenfor.

Settene kan også omfatte en annen beholder som omfatter en farmasøytisk akseptabel buffer, slik som fosfatbufret saltløsning, Ringers løsning og dekstroseløsning. Det kan videre inkludere andre materialer som er ønskelige fra et kommersielt og bruker-standpunkt, inkludert andre buffere, fortynningsmidler, filtre, nåler, sprøyter og pakningsvedlegg med anvendelsesinstruksjoner.

EKSEMPEL

Bestemmelse av doseringsregime for tenekteplase for behandling av akutt, iskemisk slag

En doseringsstrategi som forbedrer sikkerheten og effektiviteten av behandling av AIS med tenekteplase, ble utviklet ved utførelse av PK-modellering.

Det er blitt fastslått at effektivitetsresultat med trombolytika er relatert til dose og konsentrasjon for både AKTIVASE (alteplase) (Gulba et al. J. Am. Coll. Cardiol., 30/7 1611-1617 (1997)), Tanswell et al., J. Am. Coll. Cardiol., 19/5 1071-1075 (1992)) og TNKase (tenekteplase) (Wang-Clow et al. Am. Heart J., 141/1 33-40 (2001), Tanswell et al., Clin Pharmacokinet., 41/15 1229-45 (2002)). Denne observasjonen indikerte at en PK-basert fremgangsmåte for dosevalg med trombolytika ville være passende. Videre indikerte PK-analyse av en *in vivo*-PK og farmakodynamisk (PD) kaninstudie at alteplase og TNKase var omtrent like potente ved sammenligning av arealet under kurven (AUC) og tiden til 50 % propplisering (Thomas et al. Stroke, 25/10 2072-2078 (1994)). Dette var også konkludert fra den kliniske TIM110B-studien av AMI-pasienter som var behandlet med alteplase og TNKase, hvor ikke kun effektivitets- og sikkerhetsresultatene ble funnet å være like, men også konsentrasjonene av alteplase og TNKase ved nøkkeltidspunktene for behandling ved 30 minutter og 90 minutter. Disse tidspunktene var viktige fordi de markerte forandringen i henholdsvis infusjonsrate og terminering av infusjon av alteplase (Modi et al. J. Clin. Pharm., 40/5: 508-515 (2000)). Fra dette ble det konkludert at et doseringsregime for TNKase som rekapitulerer konsentrasjonsprofilen med tid, så vel som eksponeringen av alteplase i løpet av behandlingsperioden (0-60 minutter), ville resultere i lik effektivitet og mulig forbedret

sikkerhet i AIS på grunn av forholdet mellom medikamentkonsentrasjon og respons og som følge av lik effektivitet og ved like konsentrasjoner.

PK-modellering var derved utført ved anvendelse av historiske PK-data for alteplase ved akutt, myokardisk infarkt (AMI), så vel som TNKase-data ved AMI og slag for å
 5 tilveiebringe en passende dose av TNKase for AIS. Basert på en PK-modellering var en dose på 0,25 mg/kg gitt som en initiell bolus på 0,1 mg/kg, fulgt av infusjon ved 0,15 mg/kg i løpet av 60 minutter, det foretrukne regimet. En bolus på 0,25 mg/kg var andrevalget for en TNKase-dose ved AIS-doseringsstrategi.

TNKase-doseringsregimene ble avledet ved anvendelse av en modellerings- og
 10 simuleringstilnærming som er ment å rekapitulere eksponeringen og konsentrasjonsprofilen med tid av alteplase under behandlingsperioden som var assosiert med USPI-doseringen av 0,9 mg/kg (10 % bolus i løpet av 1 minutt og 90 % i løpet av det gjenværende av 1 time). Dette krevde bygging av struktur og feilmodell av alteplase (PK-modell) basert på publiserte PK-parametere og konsentrasjoner og konstruksjon av PK-populasjonsmodellen for TNKase
 15 (PPK-modell) fra egne PK-data for AMI og AIS.

Alle beregninger ble utført ved anvendelse av programvaremodelleringspakken NONMEM versjon 5 (Beal, Boeckman og Sheiner NONMEM-user's guide, 1988-1992. San Francisco, CA, University of California i San Francisco). Alteplase er blitt beskrevet som å følge to- og tre-avdelings PK (Seifried et al., Thrombosis & Haemeostasis, 61/3: 497:501
 20 (1989), Tanswell et al., Arzneimittelforschung, 41/12:1310-19 (1991), Tanswell et al., Clin. Pharmacol. Ther., 46/2: 155-62 (1989), Tanswell et al., J. Amer. College of Cardiology, 19/5: 1071-75 (1992), Tebbe et al., The American Journal of Cardiology, 64/8: 448-53 (1989)). En to-avdelingsmodell med det vanligere anvendte, frontmatede doseringsregimet ble valgt fordi det nylig var beskrevet i litteraturen (Neuhaus et al. J. Am. Coll. Cardiol.,
 25 19/5:885-891 (1992)). PK-parametre, så vel som gjennomsnittet og standard avvik av konsentrasjonene ved 30 og 90 minutter, ble også anvendt (Tanswell et al., J.Am. Coll. Cardiol., 19/5: 1071-75 (1992)). Mens modellen var basert på PK som var assosiert med AMI-doseringsregimet for alteplase, var PK-parametrene ansett som fornuftige tilnærminger for anvendelse i simuleringkonsentrasjoner som ville oppnås med USPI-doseringen av
 30 alteplase for AIS (Genentech). Sluttparametrene for alteplase-PK-modellen som ble anvendt for simuleringer, er oppsummert i tabell I.

Tabell I
PK-parametre for alteplase

Parameter	Modellresultat Parameterestimat (CV)
Typisk CL	518 ml/min (23 %)
Typisk volum	3100 ml (20 %)
K12	0,0271 min ⁻¹ (0 %)
K21	0,0113 min ⁻¹ (0 %)

5 TNKase-PPK-modellen ble avledet ved anvendelse av individuelle pasientdata for serumkonsentrasjon fra AMI-undersøkelsen TIMI10B (Modi et al., ovenfor) og en pilotundersøkelse med AIS-doseeskalerting. De kombinerte data ble best beskrevet ved anvendelse av en to-avdelingsmodell. Sluttmodellresultatene er oppsummert i tabell II.

10

Tabell II
Endelige modellestimer for TNKase (tenekteplase)

Parameter	Modellresultat Parameterresultat (SEE)
Fremgangsmåte	FOCE med INTER
Antall konsentrasjoner	830
Objektiv funksjon	9778
Typisk CL	106 ml/min (3 %)
Vekt ved CL	0,377 (24 %)
Alder ved CL	-0,200 (40 %)
Typisk Vc	4070 ml (4,7 %)
K12	0,00249 min ⁻¹ (13 %)
K12	0,0102 min ⁻¹ (8,7 %)
Grunnlinje	18,1 ng/ml (4,9 %)
ω CL	14,7 % (28 %)
ω Vc	15,4 % (47 %)
ω Grunnlinje	33,3 % (22 %)
σ prop	31,5 % (1,0 %)
σ add	~0 mg/ml
K10	0,02604 dag ⁻¹

Fordi PK-analysen for TNKase ikke skilte endogent tPA fra administrert TNKase, ble en grunnlinjeparameter inkludert i modellen for å oppfange endogene tPA-nivåer. Vekt og alder var inkludert som kovariater på klaring (CL) ifølge formelen:

$$CL_j = \hat{CL} (WT_j/81.8)^{0,377} (AGE_j/58)^{-0,200}$$

$\hat{CL}$ er populasjonsestimatet av CL, CL_j er den individuelle CL, WT_j er den individuelle vekten med 81,8 som medianvekten, og AGE_j er den individuelle alder ved 58 som medianalderen. PPK-modellen for TNKase ble så anvendt for estimer av AIS-doseringsregimer og simuleringer av kandidatdoseringsregimer i et forsøk på å produsere lignende konsentrasjonsprofiler med tid og eksponering som var forutsett for alteplase.

Basisen for doseringsregimene for TNKase var den konsentrasjonsprofilen med tid og eksponeringen av USPI-doseringsregimet for alteplase i løpet av behandlingsperioden på 60 minutter (figur 1). Strategien var å anvende dette som et tilnærmingsmål for dosering av TNKase. Figur 1 indikerte at bolusen med 10 % alteplase resulterte i nær konstante medikamentkonsentrasjoner, fulgt av en nokså konstant konsentrasjon av alteplase for de gjenværende 60 minuttene. Modellestimerte mediankonsentrasjonsverdier tilveiebrakt ved 2 minutters intervaller fra 2-60 minutter, ble så anvendt for å beregne gjennomsnittlig, effektiv konsentrasjon (dataprogrammet JMP, versjon 5.1.2003) (SAS Institute Inc.) og AUC.

Basert på den observerte konsentrasjonsprofilen med tid, inkluderte det første TNKase-regimet forslag en bolus fulgt av en konstant infusjon. Den krevde bolusdosen for å få den gjennomsnittlige effektive konsentrasjonen, var avledet av den følgende formelen:

$$Bolusdose = \hat{Vd} \times C_{effektiv}$$

hvor:

$\hat{Vd}$

Vd = populasjonsvolum

$C_{effektiv}$ = gjennomsnittlig alteplasekonsentrasjon

Den gjennomsnittlige, effektive alteplasekonsentrasjonen og TNKase Vd (populasjonsvolum) var henholdsvis $\sim 1\,800$ ng/ml og 4 072 ml, som krever en omtrentlig bolusdose av TNKase på 0,1047 mg/kg.

Alteplaseeksponeringen var definert som AUC 0-60 minutter. TNKase-dosen som er krevd for å oppnå en lik eksponering i løpet av doseringsperioden på

60 minutter var avledet fra den følgende formelen:

$$\text{Totaldose av TNKase} = \frac{AUC_{\text{aktivase}}}{\hat{C}_{L_{\text{TNKase}}}}$$

hvor:

AUC_{aktivase} = alteplase-AUC i løpet av en behandlingsperiode på 0-60 minutter

$\hat{C}_{L_{\text{TNKase}}}$ = TNKasepopulasjonsklaring

AUC-for alteplase i løpet av doseringsperioden på 60 minutter ble beregnet ved den følgende formelen:

$$\text{Alteplase-AUC} = C_{\text{effektiv}} \times 60 \text{ minutter}$$

hvor:

C_{effektiv} = gjennomsnittlig, effektiv alteplasekonsentrasjon fra 0-60 minutter

Den gjennomsnittlige, effektive konsentrasjonen for alteplase var omtrent 1 800 ng/ml som resulterte i et AUC på 108 000 ng*min/ml. Med populasjonsklaringen av TNKase på 105 ml/min var den totale TNKase-dosen som er krevd for å opprettholde en konsentrasjon og eksponering tilnærmet den effektive konsentrasjonen 0,16 mg/kg administrert i løpet av 1 time.

En mer klinisk anvendbar bolusdose på 0,1 mg/kg og infusjon av 0,15 mg/kg i løpet av 60 minutter ble identifisert fra den beregnede bolusdosen på 0,1047 mg/kg og 60-minutters infusjon med 0,16 mg/kg og testet i en simulering med 100 individer. Figur 2 viser hvordan de gjennomsnittlige 5. og 95. persentilkonsentrasjonene fra dette regimet var, sammenlignet med de modellpredikerte konsentrasjonene for alteplase. AUC for behandlingsperioden på 0-60 minutter etter behandlingsperioder på 60-120 minutter og totalt AUC fra 0-120 minutter ble beregnet ved anvendelse av dataprogrammet WinNonlin versjon 3,0 2001 (WinNonlin) og er oppsummert i tabell III.

Tabell III

AUC og konsentrasjonssammenligninger for doseringsregime av TNKase med bolus/infusjon på 0,25 mg/kg

	Alteplase		0,25 mg/kg TNKase		
	AUC* (median)	% AUC	AUC* (median)	% AUC	% alteplase AUC
AUC (0-60)	107941	87	111102	66	103
AUC (60-120)	15487	13	57809	34	376
AUC (0-120)	123428	100	168911	100	137

5

Mediankonsentrasjoner

	Alteplase	0,25 mg/kg TNKase
C ₂ minutter	1959	1934
C ₃₀ minutter	1824	1874
C ₆₀ minutter	1871	1877

*AUC = areal under kurven

Basert på disse resultatene ble en dose av TNKase på 0,25 mg/kg administrert som en bolus på 0,1 mg/kg i løpet av 1 minutt og 0,15 mg/kg i løpet av det gjenværende av 1 time, bestemt som et passende doseringsregime for TNKase i AIS. Ytterligere doseringsregimer ble vurdert for å bestemme om resultater kunne forbedres. I de kliniske studiene som ledet til godkjenningen av alteplase ved slag, var blødning den dose-

begrensende toksisitet. AMI-litteraturen indikerte imidlertid at høyere konsentrasjoner av trombolytika kan forbedre blodproppløsing. Dette forholdet mellom eksponering og respons ble observert i minst to studier, hvor alteplase ble administrert som et frontmatet doseringsregime og resulterte i forbedrede resultat i AMI (Gulba et al. supra, Neuhaus et al., supra). Fordi fibrinspesifisiteten av TNKase teoretisk kunne tillate høyere doser med mindre effekt på fibrinogen og etterfølgende blødningsrisiko, ble et bolusdoseringsregime på 0,25 mg/kg vurdert. Hensikten var å administrere høyere tidlige doser for å forbedre blodproppløsing (samsvarende med hva som er blitt observert med alteplase i AMI) uten endring av fibrinogen eller økning av blødningsrisikoen. Bolusregimet ville også redusere det lave eksponeringsnivået ved senere tidspunkt, observert med bolus-infusjonsregimet.

Figur 3 viser mediankonsentrasjonene av modellpredikert alteplase med den modellpredikerte TNKase-median med 5. og 95. persentilkonsentrasjoner fra bolusregimet på 0,25 mg/kg. Tabell IV oppsummerer AUC-verdiene og sammenligner konsentrasjoner

ved nøkkeltidspunkter. Til sammen indikerte eksponeringen og konsentrasjonskurvene med tid som ble observert fra simulering av en bolus på 0,25 mg/kg at dette regimet var passende for kun bolus-behandling.

5

Tabell IV

**AUC og konsentrasjonssammenligninger for TNKase med kun
bolusdoseringsregime ved 0,25 mg/kg**

	Alteplase		0,25 mg/kg TNKase		
	AUC* (median)	% AUC	AUC* (median)	% AUC	% Alteplase AUC
AUC (0-60)	107941	87	140191	81	130
AUC (60-120)	15487	13	33242	19	215
AUC (0-120)	123428	100	173433	100	141

10

Mediankonsentrasjoner

	Alteplase	0,25 mg/kg TNKase
C ₂ minutter	1959	4595
C ₃₀ minutter	1824	2163
C ₆₀ minutter	1871	1002

*AUC = areal under kurven

15

Som oppsummering ble regimene med bolusinfusjon og kun bolusdosering av TNKase for anvendelse i behandling av akutt, iskemisk slag bestemt ved anvendelse av farmakokinetisk modellering og simulering. Disse doseringsregimene ble utformet for å tilveiebringe forbedret sikkerhet og effektivitet av tenekteplase sammenlignet med alteplase når de administreres til AIS-pasienter.

20

Mens oppfinnelsen nødvendigvis er blitt beskrevet i sammenheng med foretrukne utførelsesformer og spesifikke arbeidseksempler, vil en fagperson, etter lesing av foregående beskrivelse, være i stand til å utføre forskjellige forandringer, substitusjoner av ekvivalenter og endringer av søknadsgjenstanden fremsatt her, uten å vike fra ånden og omfanget derav. Oppfinnelsen kan dermed praktiseres ved andre fremgangsmåter enn de som er spesifikt beskrevet her. Det er derfor ment at beskyttelsen som er garantert ved dette patentet, kun skal begrenses av de vedlagte krav og ekvivalenter derav.

25

P a t e n t k r a v

1. Tenekteplase for anvendelse ved behandling av akutt, iskemisk slag hos et
5 menneske, hvor tenekteplase administreres til mennesket i en totaldose på omtrent 0,05 til 0,5 mg/kg, gitt som en initiell bolusdose på omtrent 0,05 til 0,15 mg/kg, fulgt av infusjon av en mengde som er lik totaldosen minus den initielle dosen, i løpet av en periode på omtrent 50-90 minutter.
- 10 2. Tenekteplase for anvendelse ifølge krav 1, hvor totaldosen er omtrent 0,2 til omtrent 0,3 mg/kg.
3. Tenekteplase for anvendelse krav 1 eller 2, hvor totaldosen er omtrent 0,25
15 mg/kg.
4. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor startdosen er omtrent 0,08 til 0,12 mg/kg bolus.
5. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor
20 startdosen er omtrent 0,1 mg/kg bolus.
6. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor infusjonsperioden er omtrent 55-70 minutter.
- 25 7. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor infusjonsperioden er omtrent 60 minutter.
8. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor totaldosen er omtrent 0,25 mg/kg, gitt som en startbolus på omtrent 0,1 mg/kg, fulgt av
30 infusjon av omtrent 0,15 mg/kg i løpet av omtrent 60 minutter.
9. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor tenekteplasen administreres til mennesket mellom omtrent 15 minutter og 20 timer fra starten på det akutte, iskemiske slaget.
- 35 10. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvor tenekteplasen administreres til mennesket mellom omtrent 30 minutter og 6 timer fra starten på det akutte, iskemiske slaget.

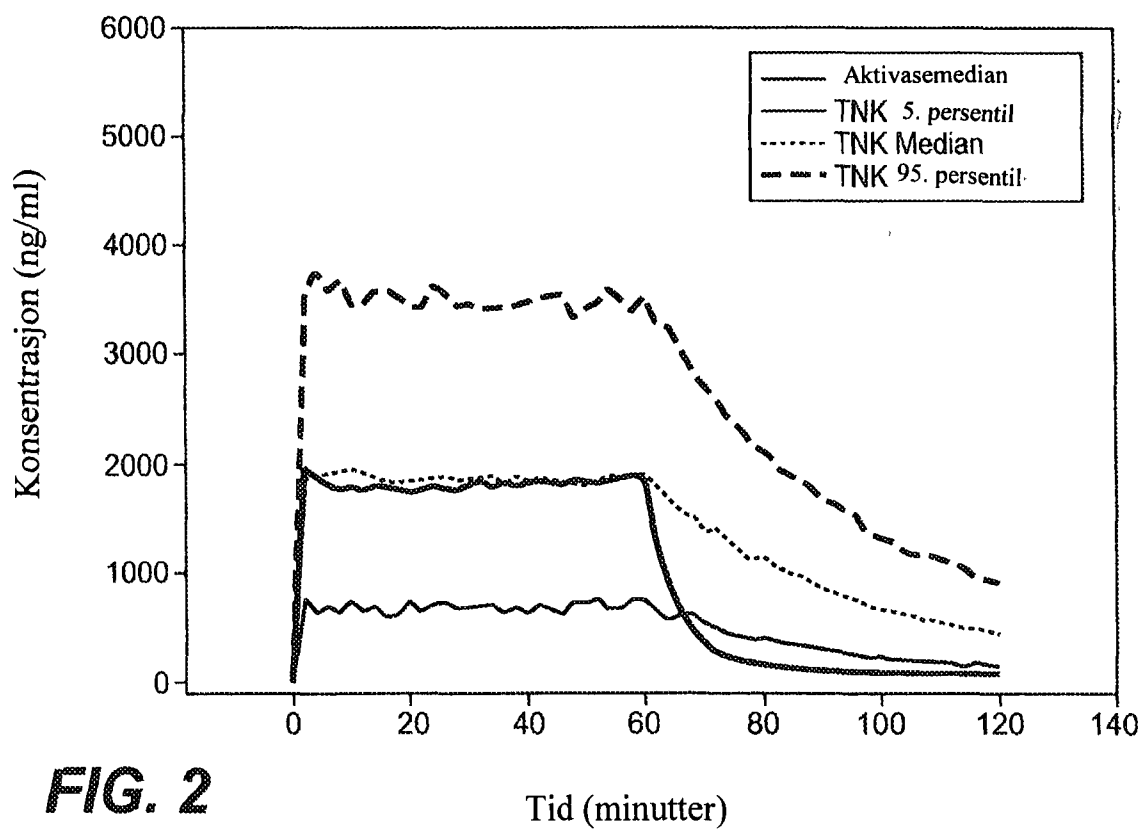
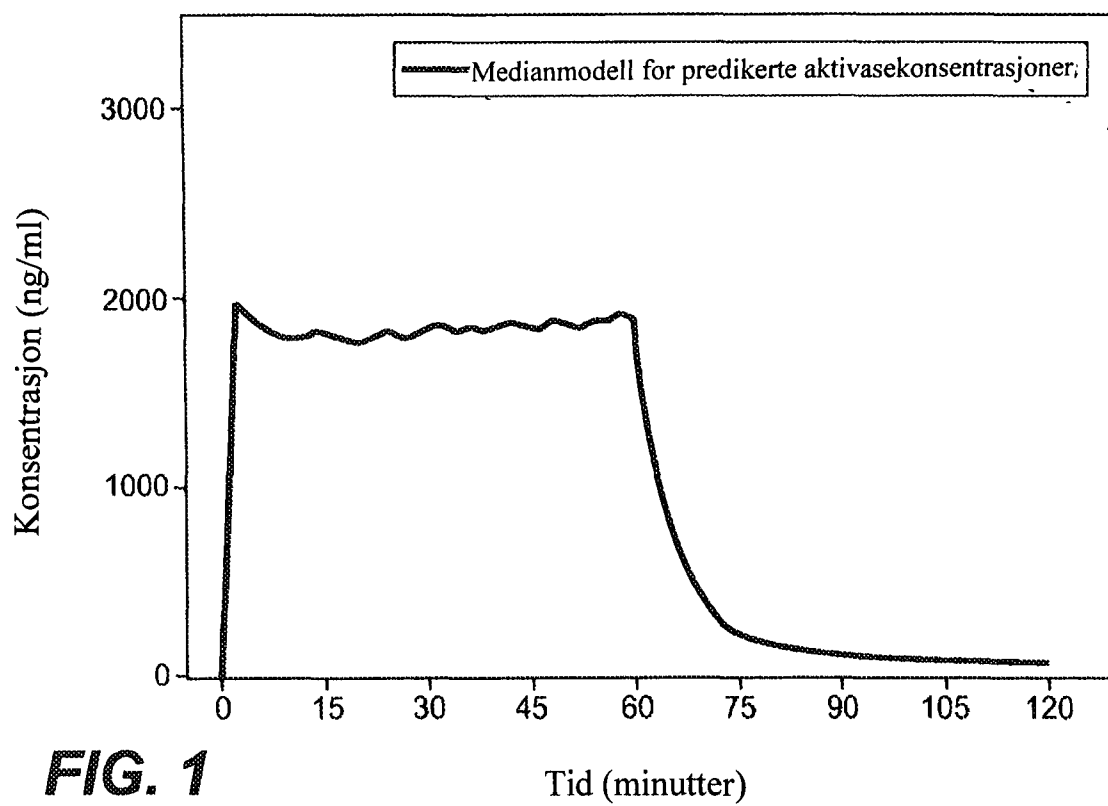
11. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-10, hvor tenekteplase administreres til mennesket ved et tidspunkt mellom omtrent 30 minutter og 3 timer fra starten på det akutte, iskemiske slaget.

5 12. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, hvor bolusen er intravenøs.

13. Tenekteplase for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-12,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter administrering av en effektiv mengde
10 av et andre medikament til mennesket, hvor det første medikamentet er tenekteplase.

14. Tenekteplase for anvendelse ifølge krav 13, hvor det andre medikamentet er et neurobeskyttende middel, et trombolytisk middel, en antagonist av glykoprotein IIb IIIa eller et antistoff mot CD18.

1 / 2



2 / 2

