



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **330651**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014725	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.03.27 PCT/US2000/08079
(22)	Inng.dag	2001.09.28	(85)	Videreføringsdag	2001.09.28
(24)	Løpedag	2000.03.27	(30)	Prioritet	1999.03.30, US, 281348
(41)	Alm.tilgj	2001.11.13			
(45)	Meddelt	2011.05.30			
(73)	Innehaver	Schering Corp, 2000 Galloping Hill Road, US-NJ07033-0530 KENILWORTH, USA			
(72)	Oppfinner	Mohamed H Ragab, Westfield, NJ, US-, USA			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av temozolomid til fremstilling av et preparat mot kreft			
(56)	Anførte publikasjoner	NICHOLSON H STACY ET AL: "Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: A report from the Children's Cancer Group." JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 16, no. 9, 1998, pages 3037-3043, CA 2184546 A1			
(57)	Sammendrag				

Det tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling av en pasient som er hardt rammet av kreft, hvori temozolomid administreres til pasienten i det minste i to sykluser av et syklisk doseringsskjema, hvori hver syklus har en doseringsperiode på 5 til 25 dager, hvor temozolomid administreres daglig i en dosering på 40 til 150 mg/m²/dag, fulgt av en hvile- periode på 5 til 14 dager hvori temozolomid ikke administreres. Det tilveiebringes også et medisinsk kit for administrering av temozolomid, som har trykte instruksjoner for administrering av temozolomid i henhold til det sykliske doseringsskjemaet beskrevet ovenfor, og en forsyning av temozolomid i doserings- enheter for i det minste en syklus, hvori hver dose- ringsenhet inneholder 5 til 250 mg temozolomid og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Denne oppfinnelsen angår anvendelse av temozolomid til fremstilling av et preparat for behandling av kreft.

5 **Bakgrunn for oppfinnelsen**

10 Temozolomid er kjent for dets antitumorvirkning. For eksempel ble det i en studie oppnådd kliniske responser hos 17 % av pasientene med fremskreden melanom (Newlands et al. Br. J. Cancer 65 (2) 287-291 (1992)). I en annen studie ble det oppnådd klinisk respons hos 21 % av pasientene med fremskreden melanom (Journal of Clinical
10 Oncology, vol. 13, nr. 4 (april), 1995, s. 910-913). Behandling av hjernesvulst hos voksne med temozolomid er også kjent (Eur. J. Cancer 1993; 29A:940). Det er også blitt beskrevet behandling av de følgende krefttyper hos voksne med temozolomid; metastatisk melanom; sterkt utviklet hjernesvulst, glioblastom og andre hjernekrefttyper; lungekreft; brystkreft; testikkelkreft; tykktarms- og endetarmskreft; karsinom; sarkom;
15 lymfom; leukemi; og mycosis fungoides. Forut for den foreliggende oppfinnelse var den vanligst aksepterte fremgangsmåte for administrering av temozolomid å administrere den over en 28-dagers syklus, hvori den ble administrert daglig i de første 5 dagene av syklusen, fulgt av 23 dager hvile da den ikke ble administrert (Newlands et al., Br. J. Cancer 65 (2) 287-291 (1992)). Det er også blitt utført en klinisk studie hvori
20 temozolomid ble administrert kontinuerlig som en daglig dose i 6-7 uker i forbindelse med strålingsbehandling. Se f.eks Brock et al., Cancer Research 58, 4363-4367 (1998).

Sammendrag av oppfinnelsen

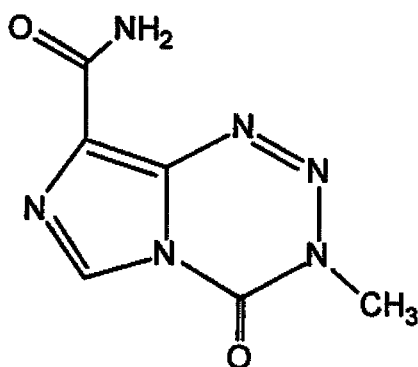
25 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer anvendelse av temozolomid til fremstilling av et preparat for behandling av en pasient som er rammet av kreft, hvor preparatet er for administrering til nevnte pasient i det minste i to sykluser av et syklisk doseringsskjema, hvori hver syklus omfatter en doseringsperiode på 5 til 25 dager, hvori temozolomid administreres daglig i en dose på 40 til 150 mg/m²/dag, fulgt av en hvileperiode på 5 til 14 dager hvori temozolomid ikke administreres.

30

Detaljert beskrivelse

Uttrykket "temozolomid" er ment å bety en forbindelse som har formelen

2



Et kjemisk navn for temozolomid er 3,4-dihydro-3-metyl-4-oksoimidazo-[5,1-d]1,2,3,4-tetrazin-8-karboksimid. Syntesen av temozolomid er velkjent. Se for eksempel
 5 Stevens et al., J. Med. Chem., 1984, 27, 196-201 og Wang et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1994, s. 1687-1688.

Som anvendt heri henviser uttrykket "mg/m²/dag" til en daglig dosering målt i milligram per kvadratmeter av pasientens kroppsoverflateareal.

10 Som anvendt heri henviser uttrykket "pasient" til et pattedyr, fortrinnsvis et menneske.

Eksempler på krefttyper som kan behandles ved denne oppfinnelsen, inkluderer, men er ikke begrenset til, melanom; sterkt utviklet hjernesvulst, glioblastom og andre hjernekrefttyper; lungekreft; brystkreft, testikkelkreft, gastrointestinal kreft inkludert tykktarmskreft, endetarmskreft, bukspyttkjertelkreft, og magekreft, hepatocellulært karsinom; hode- og nakkekreft; prostatakreft, nyrecellekarsinom; adenokarsinom; sarkom;
 15 lymfom; leukemi; og mycosis fungoides. Denne oppfinnelsen forutsetter behandling av disse krefttypene, og andre krefttyper, ved hvilket som helst stadium fra kreften oppdages til det fremskredne stadiet. Oppfinnelsen inkluderer behandling av den primære kreften og metastase derav.

20 En person som er hardt rammet av kreft, kan ha ett eller flere av de følgende tegnene eller symptomene:

- (a) nærvær av kreftaktig tumor,
- (b) tretthet,
- (c) smerte,
- 25 (d) avtagende ytelsesstatus som følge av tumorbyrde, og
- (e) de velkjente symptomer assosiert med hver spesifikk krefttype.

Hvileperioden i henhold til den foreliggende oppfinnelse (den delen av syklusen temozolomid ikke administreres) er 5 til 14 dager, mer foretrukket 5 til 10 dager, mest
 30 foretrukket 1 uke. Doseringsperioden i henhold til den foreliggende oppfinnelse er 5 til 25 dager, mer foretrukket 1, 2 eller 3 uker, mest foretrukket 1 eller 3 uker. Behandlings-

syklusene kan vedvare så lenge som nødvendig for å medføre helbredelse, bedring eller eliminering av kreften som behandles.

Den daglige dose i løpet av doseringsperioden ifølge foreliggende oppfinnelse er 40 til 150 mg/m²/dag, mer foretrukket 40 til 125 mg/m²/dag, mest foretrukket 75 til 125 mg/m²/dag. Den daglige dose kan administreres som én enkelt dose, eller som multiple doser som til sammen tilsvarer enkeltdosen. For eksempel kan en daglig dose på 100 mg/m² administreres som 2 doser på 50 mg/m² eller fire doser på 25 mg/m². Den valgte dosering kan senkes dersom utålelige bivirkninger eller hematologisk toksisitet inntreffer.

En vanlig, men tålelig, bivirkning av temozolomid er kvalme og oppkast. Dette kan forhindres ved administrering av et antibrekkmiddel i forbindelse med temozolomidet. Det er foretrukket at antibrekkmidlet ondansetron gis peroralt i en dosering på omtrent 8 mg omtrent 30 minutter før temozolomid administreres. Andre antibrekkmidler slik som Hasaldol, Benadryl og Ativan kan også anvendes om nødvendig.

Temozolomid administreres fortrinnsvis oralt i kapselform hvori det administreres med konvensjonelle farmasøytiske bærere. Foretrukne temozolomidkapselformuleringer er:

Ingredienser		mg/kapsler			
	Temozolomid	5	20	100	250
	Vannfri laktose NF	132,8	182,2	175,7	154,3
	Natriumstivelsesglykolat NF	7,5	11,0	15,0	22,5
	Kolloidal silisiumdioxid	0,2	0,2	0,3	0,7
	Vinsyre NF	1,5	2,2	3,0	9,0
	Stearinsyre NF	3,0	4,4	6,0	13,5
	Kapselstørrelse*	3	2	1	0

* Hvite ugjennomsiktige, konserveringsmiddelfrie, todelte harde gelatinkapsler

Andre administreringsformer av temozolomid forventes ettersom de blir tilgjengelige, slik som ved IV-injeksjon eller tilførsel, intratekalt, ved doseringsformer med forsinket frigjøring, sirup, stikkpiller, transdermalt, nesespray osv. Hvilken som helst administreringsform vil virke så lenge som den passende dosering leveres uten å ødelegge temozolomid.

I enkelte tilfeller kan det være fordelaktig å administrere en innledende stor oral dose i en stor pille med omtrent 100 til 500 mg/m² forut for begynnelsen av det sykliske doseringsregime ifølge foreliggende oppfinnelse.

Et medisinsk utstyr kan være i hvilken som helst form egnet for å tilveiebringe en forsyning av temozolomid, i det minste for én syklus, sammen med skrevne instruksjoner for administrering i henhold til det sykliske doseringsskjemaet. Eksempler inkluderer

ulike beholdere (f eks flasker, esker, blisterpakninger og ampuller), enten sammen med et pakkeinnlegg som beskriver den sykliske doseringsinstruksjonen, eller hvori den sykliske doseringsinstruksjonen er trykket på eller festet på beholderen.

Følgende eksempler illustrerer den før nevnte oppfinnelsen.

5

Eksempel 1

Til en pasient som lider av gliom, administreres temozolomid i en periode på tolv 14-dagers sykluser, hvor hver syklus består av en ukesperiode hvori temozolomid administreres med en hastighet på $100 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, fulgt av en ukes hvileperiode hvori temozolomid ikke administreres.

10

Eksempel 2

Til en pasient som lider av gliom, administreres temozolomid i en periode på seks 28-dagers sykluser, hvor hver syklus består av en treukersperiode, hvori temozolomid administreres med en hastighet på $100 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, etterfulgt av en én-ukes hvileperiode hvori temozolomid ikke administreres.

15

Eksempel 3

Til en pasient som lider av fremskreden melanom, administreres temozolomid i en periode på tolv 14-dagers sykluser, hvor hver syklus består av en én-ukes periode hvori temozolomid administreres ved en hastighet på $100 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, fulgt av en én-ukes hvileperiode hvori temozolomid ikke administreres.

20

Eksempel 4

Til en pasient som lider av fremskreden melanom, administreres temozolomid i en periode på seks 28-dagers sykluser, hvor hver syklus består av en treukersperiode, hvori temozolomid administreres ved en hastighet på $100 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, fulgt av en én-ukes hvileperiode hvor temozolomid ikke administreres.

25

Mens den foreliggende oppfinnelse er blitt beskrevet i forbindelse med de spesifikke utførelsesformer angitt ovenfor, vil mange alternativer, modifikasjoner og variasjoner derav være tydelige for fagmannen på området.

30

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av temozolomid til fremstilling av et preparat for behandling av en
5 pasient som er rammet av kreft, hvor preparatet er for administrering til nevnte pasient i
det minste i to sykluser av et syklisk doseringsskjema, hvori hver syklus omfatter en
doseringsperiode på 5 til 25 dager, hvori temozolomid administreres daglig i en dose på
40 til 150 mg/m²/dag, fulgt av en hvileperiode på 5 til 14 dager hvori temozolomid ikke
administreres.
- 10 2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor hvileperioden er 5 til 10 dager.
3. Anvendelse ifølge krav 2, hvor den daglige dose er 75 til 125 mg/m²/dag.
- 15 4. Anvendelse ifølge krav 1, hvor hvileperioden er én uke.
5. Anvendelse ifølge krav 4, hvor den daglige dose er 75 til 125 mg/m²/dag.
6. Anvendelse ifølge krav 1, hvor doseringsperioden er en, to eller tre uker.
- 20 7. Anvendelse ifølge krav 6, hvor hvileperioden er én uke.
8. Anvendelse ifølge krav 7, hvor doseringsperioden er én uke.
- 25 9. Anvendelse ifølge krav 8, hvor den daglige dose er 75 til 125 mg/m²/dag.
10. Anvendelse ifølge krav 7, hvor doseringsperioden er tre uker.
11. Anvendelse ifølge krav 10, hvor den daglige dose er 75 til 125 mg/m²/dag.