



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **334085**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/20 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053994	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.02.06 PCT/GB2004/00457
(22)	Inng.dag	2005.08.26	(85)	Videreføringsdag	2005.08.26
(24)	Løpedag	2004.02.06	(30)	Prioritet	2003.02.07, US, 445454
(41)	Alm.tilgj	2005.10.06			
(45)	Meddelt	2013.12.09			
(73)	Innehaver	ProMetic BioSciences Inc, 6100 Avenue Royalmont, CA-QCH4P2P2 MONTREAL, Canada			
(72)	Oppfinner	Lyne Gagnon, 1973 de la Victoire, CA-QCH7M3E5 LAVAL, Canada Pierre Laurin, 873 Joseph Quintal, CA-QCH2M2M9 MONTRÉAL, Canada Christopher Penney, 12787 Joron, CA-QCH8Z3K7 PIERREFONDS, Canada Boulous Zacharie, 3202 Honore de Balzac, CA-QCH7P5Y3 LAVAL, Canada			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av fettsyrer med middels kjedelengde, glyserider og analoger for fremstilling av et medikament for stimulering av erytropoese			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 02083120 A2			
(57)	Sammendrag				

Anvendelse av en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av formlene I, II, IIa, III og IIIa; eller kombinasjon derav hvori hver R_1 uavhengig er C_{7-11} -alkyl; A og B uavhengig er H eller $CO-R_1$; R_2 er H eller C_{1-4} -alkyl; M er et metall monokation ($k = 1$) eller dikation ($k = 2$); Y er O eller NH; og Z er O, NH, CH_2O eller en binding; for fremstilling av et medikament for stimulering av erytropoese. Foretrukket omfatter sammensetningen ytterligere human erythropoietin.

OPPFINNELSEN OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av fettsyrer med middels kjedelengde, glyserider og analoger for fremstilling av et medikament for
5 stimulering av erytropoese. Medikamentet kan anvendes for behandling av anemi forbundet med anvendelse av kjemoterapi og stråleterapi så vel som behandling av anemi som kommer av kronisk nyresvikt eller behandling av HIV-infiserte pasienter med AZT (zidovudin). Det er mulig å oppnå reduksjon av medikamenttoksisitet og forøkning av medikamenteffektivitet. Spesielt angår
10 foreliggende oppfinnelse anvendelse av fettsyrer med middels kjedelengde slik som kaprinsyre ("capric acid"), kaprylsyre ("caprylic acid"), eller salter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav som en stimulator for produksjon av forløpere for erytrocytter, spesielt Burst Forming Unit-Erythroid (Erytrocytt)-celler eller BFU-E-celler.

15

BAKGRUNN FOR OPFFINNELSEN

Kjemoterapi refererer til anvendelse av cytotoksiske agenser slik som, men ikke begrenset til, syklofosamid, doksorubicin, daunorubicin, vinblastin, vinkristin,
20 bleomycin, etoposid, topotecan, irinotecan, taxoter, taxol, S-fluoruracil, metotreksat, gemcitabin, cisplatin, karboplatin eller klorambucil for å utrydde kreftceller og tumorer. Disse agensene er imidlertid ikke-spesifikke og spesielt ved høye doser er de toksiske for normale og celler som deler seg raskt. Dette fører ofte til forskjellige bivirkninger hos pasienter som gjennomgår kjemoterapi og
25 strålebehandling. Myelosuppresjon, en kraftig reduksjon av blodcelleproduksjon i benmarg, er en slik bivirkning. Den er karakterisert ved anemi, leukopeni, neutropeni, agranulocytose og trombocyttopeni. Alvorlig kronisk neutropeni er også karakterisert ved en selektiv reduksjon av antallet av sirkulerende neutrofiler og en økt mottagelighet for bakterielle infeksjoner.

30 Det vesentlige ved å behandle kreft med kjemoterapeutiske medikamenter er å kombinere en mekanisme for cytotoksisitet med en mekanisme for selektivitet for raskt prolifererende tumorceller fremfor vertsceller. Imidlertid er det sjeldent at kjemoterapeutiske medikamenter har slik selektivitet. Cytotoksisiteten av

kjemoterapeutiske midler begrenser administrerbare doser, påvirker behandlingssykluser og setter kreftpasientens livskvalitet alvorlig på spill.

Selv om andre normale vev også kan bli negativt påvirket, er benmarg spesielt følsom for proliferasjon-spesifikk behandling slik som kjemoterapi eller
 5 strålebehandling. Akutt og kronisk benmargtoksisitet er en vanlig bivirkning av kreftbehandling som fører til reduksjoner i blodcelletellinger og anemi, leukopeni, neutropeni, agranulocytose og trombocyttopeni. En årsak til slike effekter er en reduksjon i antallet replikerende hematopoetiske celler (for eksempel pluripotente
 10 stamceller og andre forløperceller) forårsaket av en letal effekt av cytotoksiske agenser eller stråling av disse cellene og ved differensiering av stamceller fremkalt ved en feedbackmekanisme indusert ved depleksjon av mer modne felt av margin. Den andre årsaken er en reduksjon av kapasiteten for selvfornyelse av stamceller, som også er relatert til både direkte (mutasjon) og indirekte (aldring av
 15 stamcellepopulasjonen) effekter (Tubiana, M., et al., *Radiotherapy and Oncology* 29: 1-17, 1993). Følgelig resulterer kreftbehandling ofte i en reduksjon av røde blodlegemer eller erytrocytter i den generelle sirkulasjonen.

Erytrocytter er bikonkave platelignende celler uten kjerne som inneholder hemoglobin og er vesentlige for transport av oksygen. Hemoglobin er et tetrapeptid som inneholder fire bindingssteder for oksygen. Anemi refererer til en
 20 tilstand som eksisterer når det er en reduksjon under normalt i antallet erytrocytter, mengden av hemoglobin, eller volumet av pakkede røde blodlegemer i blodet som karakterisert ved bestemmelse av hematokrit. Hematokrit eller "volumet av røde blodlegemer" er ansett som en spesielt pålitelig indikator for anemi. Typisk, hos normale voksne, er gjennomsnittlige verdier for tellinger av røde blodlegemer
 25 (millioner/mm³), hemoglobin (g/100 ml) og hematokrit eller volum pakkede røde blodlegemer (ml/100 ml) for kvinner og menn (ved middelvannstand) $4,8 \pm 0,6$ og $5,4 \pm 0,9$, $14,0 \pm 2,0$ og $16,0 \pm 2,0$ og $42,0 \pm 5,0$ og $47,0 \pm 5,0$, som beskrevet i *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8th Edition, Appendix-Tabell A-5, McGraw Hill (1977). Hos normale mennesker produseres erytrocytter av
 30 benmargen og frigis i sirkulasjonen hvor de overlever i omtrent 120 dager. De fjernes deretter av monocytt-fagocytt-systemet.

Anemi er et symptom på forskjellige sykdommer og lidelser. Derfor kan anemi klassifiseres når det gjelder dens etiologi. For eksempel er aplastisk anemi karakterisert ved fravær av regenerering av erytrocytter og er resistent mot

behandling. Hos slike pasienter er det en tydelig reduksjon av populasjonen av myeloide, erytroide og trombopoietiske stamceller, hvilket fører til pancytopeni. Hemolytisk anemi kommer av forkortet overlevelse av erytrocytter og benmargens manglende evne til å kompensere for deres reduserte levetid. Den kan være

5 arvelig eller kan komme av kjemoterapi, infeksjon eller en autoimmun prosess. Jernmangelanemi refererer til en form for anemi karakterisert ved lave eller fraværende jernlagre, lav konsentrasjon av jern i serum, lav hemoglobinkonsentrasjon eller hematokrit, osv. Jernmangel er den mest vanlige årsaken til anemi. Pernisiøs anemi, som vanligvis rammer voksne, kommer av en

10 svikt i gastrisk mukosa når det gjelder å sekretere tilfredsstillende intrinsisk faktor, og fører til dårlig absorpsjon av vitamin B12. Sigdcelleanemi kommer av en genetisk bestemt defekt i hemoglobinsyntesen. Den er karakterisert av tilstedeværelse av sigdformede erytrocytter i blodet. Det ovennevnte er kun eksempler på de mange forskjellige anemiene kjent innenfor medisin. Imidlertid er

15 det, innenfor konteksten til foreliggende oppfinnelse, av spesiell interesse å ta fatt på anemi forbundet med anvendelse av kjemoterapi eller stråleterapi ved behandling av kreft. Ifølge en rapport publisert i *BioWorld Today* (side 4; 23. juli, 2002), vil omtrent 1,2 millioner kreftpasienter gjennomgå cytotoxisk kjemoterapi i U.S.A. i år og omtrent 800,000 eller 67% av dem vil bli anemiske. I tillegg er anemi

20 også forbundet med terminal nyresvikt som er tilfellet for pasienter som behøver regelmessig dialyse eller nyretransplantasjon for å overleve. Dette faller inn under paraplyen av kronisk nyresvikt eller den kliniske situasjonen i hvilken det er en progressiv og vanligvis irreversibel tilbakegang av nyrefunksjon.

Erytropoietin (EPO) er et glykoprotein med en molekylvekt på 34,000 som

25 produseres i nyrene. EPO stimulerer deling og differensiering av engasjerte erytroidforløpere i benmargen (BFU-E-celler) og opprettholder celleviabilitet (hemming av apoptose av BFU-E og CFU-E-celler). De biologiske effektene av EPO er reseptormediert. Aminosyreidentitet blant ulike dyr er 92% mellom human EPO og EPO fra ape og 80% mellom human EPO og EPO fra mus. Det

30 primære stimuli for biosyntese av EPO er vevshypoksi. Som det kan forstås fra det ovennevnte har EPO imidlertid betydelig terapeutisk potensiale for behandling av visse anemier. For eksempel kan EPO anvendes for å behandle anemi som kommer av redusert endogen produksjon av EPO, som kan følge av en skadet eller ikke-funksjonell nyre (for eksempel kronisk nyresvikt som angitt ovenfor).

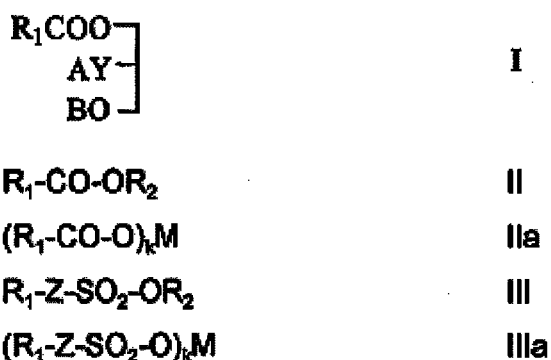
Alternativt kan EPO anvendes for å behandle anemi som kommer av skadet benmarg og deretter redusert proliferasjon av erytrocyttforløpere (for eksempel BFU-E-celler) som følger av behandling av kreftpasienter med cytotoksisk kjemoterapi eller stråleterapi (som også angitt ovenfor). Forskjellige former av rekombinant EPO er tilgjengelig på markedet. De skiller seg fra hverandre ved ekspresjonssystemene anvendt for deres fremstilling og med hensyn til deres seter og grad av glykosylering av proteinet. Epoetin alfa uttrykkes i CHO-celler og er tilgjengelig under varemerkenavnet Procrit[®], Epogen[®] eller Eprex[®]. I likhet med EPO, har Epoetin alfa tre N-bundne glykosyleringsseter ved asparagin (Asn)-restene; Asn 19, Asn 33 og Asn 78. Epoetin beta er N-glykosylert ved tre seter men epoetin omega er N-glykosylert ved Asn 24, Asn 28, Asn 83 og delvis O-glykosylert ved serin (Ser 126). Nylig har det blitt godkjent en hyperglykosylert utgave av EPO som inneholder fem N-bundne glykosyleringsseter. Det finnes en frigivelsesform for langsom eller vedvarende frigivelse av epoetin alfa tilgjengelig under varemerkenavnet Aranesp[®]. Dette proteinet oppviser forøket biologisk aktivitet sammenlignet med den naturlige formen, på grunn av denne har omtrent tre ganger lengre halveringstid i serum. Imidlertid er anvendelse av disse glykosylerte proteinene kostbar og begrenset siden de må fremstilles ved rekombinant teknologi. Slike postterapeutiske forbedrende behandlinger er unødvendige dersom pasienter "kjemo beskyttes" fra immunsuppresjon. Derfor eksisterer det et behov for fremstilling av medikamenter for å redusere de uønskede bivirkningene av myelosuppressive tilstander indusert av kjemoterapi og strålebehandling.

25

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse tilfredsstiller behovet for kjemo-beskyttende agenser ved å omfatte anvendelse av en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av formlene I, II, IIa, III og IIIa, eller kombinasjon derav

30



hvor i hver R_1 er uavhengig metted eller umetted C_{7-11} -alkyl;

A og B uavhengig er H eller CO- R_1 ;

R_2 er H eller C_{1-4} -alkyl;

5 M er et metall monokation ($k = 1$) eller dikation ($k = 2$);

Y er O eller NH; og

Z er O, NH, CH_2O eller en binding,

for fremstilling av et medikament for stimulering av erytropoese.

Medikamentet som fremstilles omfattende det ovennevnte kan administreres
 10 til et pattedyr, spesielt mennesker, i en mengde effektiv til å betydelig redusere de ugunstige effektene av kjemoterapi og strålebehandling.

Følgelig omfatter oppfinnelsen videre anvendelse ifølge krav 1, hvor i sammensetningen omfatter minst to forbindelser ifølge formel I, som er triglyserider med middels kjedelengde ("Medium Chain Triglycerides") (MCT),
 15 hvor i hver R_1 er en rettlinjet eller forgrenet, mettet eller umettet C_7 eller C_9 -alkylgruppe. Hvor nevnte blanding omfatter et første MCT hvor hver R_1 er $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ -.

En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse angår anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvor i sammensetningen omfatter
 20 kaprylsyre eller kaprinsyre.

En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse angår anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvor i sammensetningen omfatter natriumkaprylat eller natriumkaprat.

En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse angår anvendelse ifølge
 25 hvilke som helst av de foregående kravene, hvor i sammensetningen omfatter kalsiumkaprylat eller kalsiumkaprat.

En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse angår anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter kaprylsyre-triglyserid eller kaprinsyre-triglyserid.

5 En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse angår anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge formel IIa, og hvori M er et metallisk counterion valgt fra gruppen bestående av kalsium, magnesium, kalium og natrium.

10 En annen hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse angår anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge formel IIIa, og hvori M er et metallisk counterion valgt fra gruppen bestående av kalsium, magnesium, kalium og natrium.

15 En ytterligere hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, for behandling av anemi som oppstår etter kjemoterapi, anemi som oppstår etter strålebehandling, for behandling av kronisk anemi eller transient anemi, for behandling av anemi som kommer som et resultat av kronisk nyresvikt eller for behandling av anemi som kommer som et resultat av terminal nyresvikt, for behandling av medikamentindusert anemi eller for behandling av anemi som kommer som et resultat av en medisinsk eller en kirurgisk operasjon.

20 En ytterligere hensikt ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for å øke produksjonen av erytrocytter i et pattedyr, for å øke produksjonen av hemoglobin i et pattedyr, for å øke hematokrit i et pattedyr eller for å øke produksjonen av erytroide progenitorceller i et pattedyr.

25 Disse og andre hensikter, trekk og fordeler ifølge foreliggende oppfinnelse vil være innlysende etter en gjennomgang av den følgende detaljerte beskrivelsen av den fremlagte utførelsesformen og de vedlagte kravene.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

30 Høy dose kjemoterapi og stråling ødelegger hematopoetiske celler i benmarg. Etterpå kan pasienten være alvorlig depletet med hensyn til erytrocytter, blodplater og neutrofiler. Anemi fører til tretthet, mangel på energi og tungpustethet ("shortness of breath"). Trombocytopeni fører til forlenget koaguleringsstid og blødningsforstyrrelser. Neutropeni utsetter pasienten for økt

risiko for infeksjon. Myelosuppresjon er en dosebegrensende faktor i kreftbehandling.

Medikamentene som fremstilles anvendes for å restituere pasientens hematopoetiske system. Vanlige fremgangsmåter som anvendes for å utføre det samme anvender cytokiner eller glykoprotein-vekstfaktorer. For eksempel kan erythropoietin anvendes for å stimulere proliferasjon og modning av responsive erytroide celler i benmarg. Erythropoietin er godkjent for human anvendelse for behandling av anemi hvor hensiktsmessig: for eksempel anemi som oppstår ved manglende evne til å produsere et tilstrekkelig antall erythrocytter. Imidlertid finnes det begrensninger som innskrenker anvendelse av erythropoietin. Faktisk er mange av disse begrensningene vanlige for medisinsk anvendelse av rekombinante glykoprotein cytokiner - tilgjengelighet, toksisitet og virkekraft, spesielt ved kronisk anvendelse. For eksempel utvikler noen pasienter behandlet med rekombinant human erythropoietin en immunrespons mot glykoproteinet som fører til erytroblastopeni. Når sistnevnte oppstår, angriper antistoffet utviklet mot det rekombinante proteinet også pasientens ekvivalente eller endogene protein. Deretter utvikler pasienten en verre anemi enn før medikamentbehandling.

Triglyserid(er) med middels kjedelengde (MCT) kan fremstilles ved esterifisering av glyserol med fettsyrer som har karbonkjedelengde på 8 (C8, oktansyre eller kaprylsyre) eller 10 (C10, dekansyre eller kapronsyre). MCT er vanligvis en blanding av glyserolestere med C8 og C10 fettsyrer; imidlertid kan MCT også inneholde små mengder ($2 \pm 1\%$ hver) av glyserolestere med C6 (heksansyre eller caproic acid) og C12 (dodekansyre eller laurinsyre).

Triglyserid(er) med lang kjedelengde (LCT), består på den annen side av glyserol esterifisert med fettsyrer med karbonkjedelengder på mer enn 12 atomer. Typiske fettsyrer til stede i LCT omfatter palmitin (C16) og stearin (C18)-syrer. I motsetning til MCT, er LCT den primære komponenten i diettfett. MCT og LCT har faktisk betydelig forskjellige biologiske egenskaper. Noen av de fysiologiske forskjellene mellom MCT og LCT er beskrevet i *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8th Edition, 1520-1521 (1977); 15th Edition, 1668-1669 (2001). For eksempel krever ikke MCT, i kontrast til LCT, hydrolyse ved pankreatisk lipase, siden de kan absorberes av intestinale epitelceller.

MCT og deres bestanddel fettsyrer med medium lengde er ikke-toksiske materialer som anvendes i næringsmiddel- og farmasøytisk industri. For eksempel fremlegger Traul, K. A., *et al.* (*Food and Chemical Toxicology* 38:79-98, 2000) at MCT har blitt anvendt i et økende antall kost- og næringsmiddel-anvendelser fordi de tilbyr flere fordeler fremfor LCT. MCT anvendes også primært som emulgatorer i forskjellige humane og veterinærfarmasøytiske preparater og i kosmetikk. De henviser til flere toksikologiske studier som understøtter sikkerhet av MCT. For eksempel angir de at sikkerheten av human diett konsum av MCT, opp til nivåer på 1 g/kg, har blitt bekreftet i kliniske forsøk. C8 og C10 fettsyrer har lignende sikkerhet og anvendelse. For eksempel er kaprylsyre, i *The Merck Index*, 11th Edition, 266 (1989) angitt å ha en LD₅₀ (oral, rotter) = 10,08 g/kg som er vesentlig ikke-toksisk. Faktisk har, i henhold til del 184 av Code of Federal Regulations (CFR), U. S. Food and Drug Administration (FDA) gitt kaprylsyre en GRAS (Generally Recognized As Safe)-bekreftelse. På lignende måte, i henhold til del 172 (CFR) er frie fettsyrer (for eksempel kapron, kapryl) og deres metallsalter godkjent som sikre tilsetningsstoffer for anvendelse i næringsmidler. Som angitt av Dimitrijevic, D., *et al.* (*Journal of Pharmacy and Pharmacology* 53:149-154, 2001), er kaprinsyre (natriumsalt) godkjent for human anvendelse i Japan og Sverige som en absorpsjonsfremmer for rektale medikamentprodukter. U. S. Patent 4,602,040 (1986) beskriver anvendelse av MCT som en farmasøytisk eksipiens. Senere beskriver PCT-publikasjon WO 01/97799 anvendelse av fettsyrer med medium kjedelengde, spesielt kapryl- og kapronsyre, som antimikrobielle midler.

Helt til de uventede funnene fremlagt heri, var imidlertid effektiviteten av fettsyrer med medium kjedelengde slik som kapronsyre, kaprylsyre eller metallsalter eller mono-, di- eller triglyserider (MCT) derav eller relaterte forbindelser for stimulering av produksjon av erytrocytter fra erytroidforløperceller, eller erytropoese, ukjent. Som beskrevet heri kan MCT omfatte triglyserider av C8 (kapryl) og C10 (kapron)-fettsyrer som utgjør minst 98% av aktiviteten vedrørende stimulering av hematopoiese og erytropoese. Den førstnevnte aktiviteten ble beskrevet i vår PCT-publikasjon WO 02/83120, men stimulering av erytropoese og behandling av anemi var ikke tidligere beskrevet. Faktisk var denne oppdagelsen fullstendig uventet siden svært lite har blitt angitt i litteraturen med hensyn til at molekyler med lavere molekylvekt eller mindre molekyler enn glykoproteiner er i stand til å stimulere erytropoese. En syntetisk dimer-form av et erytropoietin

etterlignings ("mimetic")-peptid (EMP) ble beskrevet av Wrighton, N.C., *et al.* (*Nature Biotechnology* 15:1261-1265,1997). Selv om det er betydelig mindre enn erythropoietin, er EMP et polypeptid som inneholder tjue aminosyrer i hver monomer. Det viktigste er at EMP er betydelig mindre aktivt enn erythropoietin.

- 5 Nyligere beskriver PCT-publikasjon WO 02/19963 syntetisk erytropoese protein (SEP) som et syntetisk stabilisert polypeptid med erythropoietin-lignende biologisk aktivitet. Den angitte fordelene med SEP er at det er et stabilisert molekyl med relativt lengre halveringstid som er fremstilt ved kjemisk syntese og ikke ved relativt mer kostbar rekombinant teknologi. Stabilisering oppnås ved innføring av
- 10 etylenglykolenheter (for eksempel PEG) og slik innfører dette et ytterligere nivå av kompleksitet inn i fremstilling av SEP. Som en oppsummering lærer tidligere kjent teknikk at stimulering av produksjon av erytrocytter krever anvendelse av store polypeptid eller proteinmolekyler.

- Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av ovennevnte sammensetning
- 15 for fremstilling av et medikament for stimulering av erytropoese. Når de anvendes ved kjemoterapi og stråleterapi, administreres fettsyrer med middels kjedelengde eller metallsalter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller MCT før, under og/eller etter behandling for å forkorte perioden med anemi og å fremme ny påfylling av det hematopoetiske systemet.
- 20 Videre er det mulig å anvende en kombinasjon av fettsyrer med middels kjedelengde sammen med deres metallsalter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider derav eller andre analoger derav og/eller MCT ved flere punkter relativt til behandling med kjemoterapi og stråleterapi (for eksempel fettsyrer før behandling og MCT etter). Alternativt er det mulig å administrere kombinasjonen
- 25 samtidig: før, under og/eller etter behandling med kjemoterapi og stråleterapi. I alvorlig anemi som oppstår fra en redusert produksjon av EPO, anvendes fettsyrer med middels kjedelengde eller metallsalter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller MCT som det terapeutiske agenset. Fettsyrer med middels kjedelengde eller metallsalter eller triglyserider
- 30 derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller MCT kan også anvendes etter benmargtransplantasjon for å stimulere benmarg-stamceller og derved forkorte tidsperioden for rekonvalesens fra anemi.

Som anvendt heri refererer "fettsyrer med middels kjedelengde slik som kapronsyre eller kaprylsyre eller metallsalter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller MCT-sammensetning" til en sammensetning omfattende nevnte aktive ingrediens og én eller flere farmasøytisk
5 akseptable bærere.

Som anvendt heri, refererer betegnelsen "farmasøytisk akseptabel bærer" til en substans som ikke interfererer med de fysiologiske effektene av fettsyrer med middels kjedelengde slik som kapronsyre eller kaprylsyre eller metallsalter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav
10 eller MCT-sammensetning og som ikke er toksiske for pattedyr inkludert mennesker.

Kaprin eller kaprylsyren eller salter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller en MCT-sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres ved anvendelse av kaprin eller kaprylsyre eller salter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre
15 analoger derav eller MCT og farmasøytisk akseptable bærere ved metoder kjent for fagfolk på området (*Merck Index*, Merck & Co., Rahway, NJ). Disse sammensetningene omfatter, men er ikke begrenset til, faste stoffer, væsker, oljer, emulsjoner, geler, aerosol, inhalanter, kapsler, piller, plaster og suppositorier.

20 Alle fremgangsmåtene omfatter trinnet med å bringe de(t) aktive ingrediensen(e) i forbindelse med bæreren som utgjør én eller flere hjelpestoffer.

Som anvendt heri, refererer betegnelsen "kjemoterapi" til en metode for å drepe prolifererende celler ved anvendelse av et cytotoxisk middel. Uttrykket "under kjemoterapi" refererer til den perioden i hvilken virkningen av det administrerte cytotoxiske agenset varer. På den annen side er uttrykket "etter
25 kjemoterapi" ment å dekke alle situasjoner i hvilke en sammensetning administreres etter administrering av et cytotoxisk agens uavhengig av eventuell tidligere administrering av det samme og også uavhengig av persistensen av virkningen av det administrerte cytotoxiske agenset.

30 En kaprin- eller kaprylsyre eller salter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller en MCT-sammensetning administreres før, under eller etter kjemoterapien (dvs., før, under eller etter administrering av et cytotoxisk middel).

Med "cytotoksisk agens" menes et agens som dreper aktivt prolifererende celler: for eksempel, tumorceller, virusinfiserte celler eller hematopoetiske celler. Eksempler på et cytotoksisk agens som kan anvendes for utøvelse av oppfinnelsen omfatter, men er ikke begrenset til,

- 5 syklofosamid, doksorubicin, daunorubicin, vinblastin, vinkristin, bleomycin, etoposid, topotecan, irinotecan, taxoter, taxol, 5-fluoruracil, metotreksat, gemcitabin, cisplatin, karboplatin eller klorambucil, og en agonist av hvilke som helst av de ovennevnte forbindelsene. Et cytotoksisk agens kan også være et antiviralt agens: for eksempel AZT (dvs. 3'-azido-3'-deoksytymidin) eller
- 10 3TC/lamivudin (dvs. 3-thiacytidin).

- Som anvendt heri, refererer betegnelsen "kjemo-beskyttelse" til beskyttelse gitt til et pattedyr mot de toksiske effektene fra behandling av pattedyret med et kjemoterapeutisk agens. Oftest er den sistnevnte et cytotoksisk agens hvis terapeutiske effekt kommer som et resultat av dets evne til å interferere med eller
- 15 inhibere noen aspekter av DNA-replikasjon, RNA-transkripsjon eller påfølgende translasjon av protein. Derfor refererer et kjemo-beskyttende agens til hvilken som helst forbindelse administrert til et pattedyr som ville beskytte pattedyret, eller lette rekonvalesens av dyret, mot de toksiske effektene som følger av behandling av pattedyret med et kjemoterapeutisk agens.

- 20 Anemi kan diagnostiseres og dens alvorlighetsgrad kan bestemmes av fagfolk på området. Betegnelsen "anemi" kan referere til hvilken som helst tilstand som eksisterer når det er en reduksjon under normalt med hensyn til antall erythrocytter, mengden av hemoglobin eller volumet av pakke røde blodlegemer. Slike kliniske kriterier er utsatt for variabilitet. Uten begrensning kan anemi være
- 25 resultatet av en reduksjon i massen av sirkulerende røde blodceller. Effektivitet av behandling kan også bestemmes av fagfolk på området. Den kan gi en lindrende effekt.

- Den farmasøytiske sammensetningen som fremstilles kan være i form av hvilken som helst egnet sammensetning for oral, sublingval, rektal, topisk
- 30 administrering eller inhalering (nesespray), intramuskulær, intradermal, subkutan eller intravenøs administrering for anvendelse i behandling av anemi.

Det vil forstås at mengden av en sammensetning nødvendig for anvendelse i behandlingen vil variere med ruten for administrering, karakteren av tilstanden som behandles, pasientens alder og tilstand, og vil til syvende og sist være ifølge

den behandlende legens skjønn. Den ønskede dosen kan beleilig frembys i en enkelt dose eller som inndelte doser tatt ved passende intervaller, for eksempel som to, tre eller flere doser pr. dag etter behov for å bevirke eller forårsake behandling. Betegnelsen "behandling" eller "behandle" inkluderer hvilken som helst behandling av eksisterende sykdom eller tilstand og profylakse av sykdommen eller tilstanden (for eksempel anemi) hos et pattedyr. Dette omfatter (a) forhinde sykdommen eller tilstanden fra å oppstå hos en pasient som kan være predisponert for sykdommen men som enda ikke har blitt diagnostisert som å ha den, (b) hemme eller stanse utvikling av sykdommen eller tilstanden og (c) lindre sykdommen eller tilstanden ved å bevirke dens tilbakegang eller forbedring av ett eller flere symptomer.

Mens det er mulig at, for anvendelse i behandling, fettsyrer med middels kjedelengde eller metallsalter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller MCT kan administreres som det ubearbeidede kjemikaliet, er det foretrukket å fremby den aktive farmasøytiske ingrediensen som en farmasøytisk formulering eller sammensetning. En ikke-toksisk sammensetning dannes ved innlemmelse av hvilke som helst av de normalt anvendte eksipiensene slik som, for eksempel men ikke begrenset til, mannitol, laktose, trehalose, stivelse, magnesiumstearat, talkum, cellulose, karboksymetylcellulose, glukose, gelatin, sukrose, glyserol, magnesiumkarbonat, natriumcitrat, natriumacetat, natriumklorid, natriumfosfat og glysin.

Mengden av aktiv ingrediens som administreres er slik at konsentrasjonen i blodet (fritt og/eller bundet til serumalbumin) høyere enn 1 μM . Den kan også være høyere enn 1 mM. Det kan være nødvendig å oppnå en tilstrekkelig lokal konsentrasjon av en aktiv farmasøytisk ingrediens til å oppnå en biologisk eller medisinsk signifikant effekt i et målvev (for eksempel benmarg). En slik relativt høy konsentrasjonen av aktiv farmasøytisk ingrediens kan være nødvendig, i det minste i målvevet, ettersom det kan være nødvendig at kaprinsyren eller kaprylsyren eller salter eller triglyserider derav eller mono- eller diglyserider eller andre analoger derav eller en MCT-sammensetning ifølge foreliggende oppfinnelse danner en micelle eller aggregatstruktur for å frembringe en biologisk respons. En enkelt dose kan omfatte en total mengde fra omtrent 1 g til omtrent 10 g aktiv ingrediens (og hvilke som helst mellomliggende områder derav).

Den farmasøytiske sammensetningen kan være i en form egnet for enteral, mukosal (inkludert sublingval, pulmonal og rektal) eller parenteral (inkludert intramuskulær, intradermal, subkutan og intravenøs) administrering.

5 Formuleringene kan, hvor passende, beleilig frembys i atskilte doseringsenheter og kan fremstilles ved hvilke som helst av fremgangsmåtene velkjent på det farmasøytiske området. Alle fremgangsmåter omfatter trinnet med å bringe den aktive farmasøytiske ingrediensen i forbindelse med flytende bærere eller fint oppdelte faste bærere eller begge og deretter, om nødvendig, forme produktet til den ønskede formen. Når ønsket kan de ovenfor beskrevne formuleringene
10 tilpasset til å gi vedvarende frigivelse av den aktive farmasøytiske ingrediensen anvendes. Formuleringer for vedvarende frigivelse velkjent på området omfatter anvendelse av liposomer, biokompatible polymerer, en bolusinjeksjon eller en kontinuerlig tilførsel.

 Fettsyrer med middels kjedelengde eller salter eller triglyserider derav eller
15 mono- eller diglyserider eller andre analoger eller MCT kan også anvendes i kombinasjon med andre terapeutisk aktive agenser slik som cytotoksiske antikreftmidler eller andre antikreftmidler (immunmodulerende eller regulerende medikamenter eller terapeutiske vaksiner eller anti angiogenese-medikamenter, osv.) eller immunsuppressive medikamenter (inkludert anti-inflammatoriske
20 medikamenter). De individuelle komponentene i slike kombinasjoner kan administreres enten sekvensielt eller samtidig i atskilte eller kombinerte farmasøytiske formuleringer. Kombinasjonen referert til ovenfor kan beleilig frembys for anvendelse i form av en farmasøytisk formulering.

25 EKSEMPLER

Det følgende illustrerer ytterligere utøvelsen av foreliggende oppfinnelse.

30 **Eksempel 1: Kjemo beskyttelses-studier: *In vivo*-indusering av immuncelle-proliferasjon eller beskyttelse ved MCT**

Hunn C57BL/6 mus, 6 til 8 uker gamle, ble underlagt immunsuppresjon ved behandling med 200 mg/kg syklofosamid (CY) eller 80 mg/kg 5-fluoruracil (5-FU) administrert intravenøst ved dag 0. For å undersøke den immunbeskyttende

effekten av MCT eller andre forbindelser, ble mus forbehandlet oralt ved dag -3, -2 og -1 ved dag 0 med forbindelsen. Mus ble avlivet ved dag +5 ved hjertepunksjon og cervical dislokasjon. Deretter ble det registrert en total patologisk observasjon av lårbenene (som en kilde for benmargceller).

5

Tabell 1 representerer den totale patologiske observasjonen av lårbenene oppnådd i dyr underlagt immunsuppresjon ved syklofosfamid i nærvær av eller ved fravær av forbindelser. Resultater viser at lårbenet fra en normal mus har en klar rød farge, hvilket viser den proliferative tilstanden for de hematopoetiske forløpercellene og deres etterkommere. Når den behandles med syklofosfamid, utarmes benmargen for hematopoetiske celler og har et transparent "hvitt" utseende som indikerer en undertrykkelse av proliferasjon av hematopoetiske forløpere som stammer fra benmargen. Imidlertid, under cytotoxisk-induserte immunsuppressive tilstander, reverserte tilsetning av MCT, tricapylin, tricaprin, kaprinsyre eller natriumkaprat effekten av syklofosfamid. Dette førte til et rødt utseende av lårbenet, hvilket indikerer utbredelse av hematopoetiske forløperceller, spesielt erytrocyttpopulasjonen. De samme resultatene observeres når immunsuppresjon induseres av 5-fluoruracil (5-FU).

20 Tabell 1: Effekt av syklofosfamid (CY), CY + MCT, CY + tricapylin, CY + tricaprin, CY + kaprinsyre og CY + natriumkaprat på utseende av benmarg fra lårbenet: total patologisk observasjon.

Total patologisk observasjon: Farge av benmarg	
Kontroll	Klar rød
CY	Hvit, nesten gjennomskinnelig
CY + MCT	Rød
CY + tricapylin	Rød
CY + tricaprin	Rød
CY + kaprinsyre	Rød
CY + natriumkaprat	Rød

Eksempel 2: Kjemo beskyttelses-studier: *In vivo*-indusering av immuncelleproliferasjon eller beskyttelse: Sammenligning av tricaprin, kaprinsyre og natriumkaprat.

- 5 Effekt av tricaprin, kaprinsyre og natriumkaprat på *in vivo*-indusering av immuncelleproliferasjon eller beskyttelse ble foretatt etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1. Etter avlivning ble vev malt i PBS-buffer og celler ble talt i et hemacytometer.
- 10 En signifikant økning i milt røde blodcelletellinger ble observert med oral forbehandling med tricaprin, kaprinsyre eller natriumkaprat hos syklofosamid-behandlede mus (figur 1). Videre kommer noen dyr tilbake til et "baseline-nivå" når det gjelder milt røde blodcelletellinger sammenlignet med dyr som ikke er underlagt immunsuppresjon (kontroll).

15

Eksempel 3: Kjemo beskyttelses-studier: *In vivo*-indusering av immuncelleproliferasjon eller beskyttelse: Oral og intravenøs doserespons for natriumkaprat.

- 20 Effekt av oral og intravenøs administrering av natriumkaprat på *in vivo*-indusering av immuncelleproliferasjon eller beskyttelse ble foretatt etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1. Etter avlivning ble vev malt i PBS-buffer og celler ble talt i et hemacytometer. En betydelig økning i proliferasjon av milt røde blodcelletellinger ble observert med oral og intravenøs administrering av
- 25 forbehandling med natriumkaprat hos syklofosamidbehandlede mus (figur 2). Videre øker intravenøs administrering av natriumkaprat milt røde blodcelletellinger til baseline-nivået for kontrollmus (ikke underlagt immunsuppresjon).

- Eksempel 4: Kjemo beskyttelses-studier: *In vivo*-indusering av erytrocyttproliferasjon eller repopulasjon: Sammenligning med GM-CSF.**
- 30

Effekt av oral og intravenøs administrering av natriumkaprat og GM-CSF på *in vivo*-indusering av immuncelleproliferasjon eller beskyttelse ble foretatt etter fremgangsmåten beskrevet i eksempel 1. Etter avlivning ble vev malt i PBS-buffer

og celler ble talt i et hemacytometer. En betydelig økning i benmarg røde blodcelletellinger ble observert med natriumkaprat og GM-CSF (høy konsentrasjon, 1 µg/kg) hos syklofosfamidbehandlede mus (figur 3). Dessuten oppstår en additiv økning i benmarg røde blodcelletellinger når den anvendes i kombinasjon med GM-CSF.

I tillegg var natriumkaprat, når den anvendes alene, i stand til å indusere en betydelig økning i antallet av perifere blodlegemer som vist i figur 4.

Eksempel 5: Anemi-modell: *Ex vivo*-indusering av benmarg kolonidannende enhet (CFU) proliferasjon/differensiering eller beskyttelse ved natriumkaprat

For å undersøke den immunbeskyttende eller immunstyrkende effekten av natriumkaprat i en anemi-modell, ble BALB/c-mus forbehandlet intravenøst ved dag -3, -2 og -1 med forbindelse. Anemi ble indusert ved behandling med 60 mg/kg fenylyhydrazin administrert intraperitonealt ved dag 0 til hunn BALB/c-mus, 6 til 8 uker gamle. Mus ble avlivet ved dag +6 ved hjertepunksjon og cervical dislokasjon. Deretter ble benmargcellene oppnådd fra lårbenet. Celler ble skylt og vasket med PBS. Basert på tellinger av viable celler, ble cellene resuspendert ved en konsentrasjon på 5×10^5 celler pr. ml i IMDM-medium supplert med 2% FBS. Fra disse cellene ble to replikater på 3×10^4 celler pr. plate platet ut på Methocult-medium slik at det kunne foretas en analyse av dannelse av kolonidannende enheter ("colony forming unit") (CFU). CFU-E og BFU-E ble registrert etter 2 til 3 dagers dyrking. CFU-GM og CFU-GEMM ble registrert etter 14 til 16 dagers dyrking.

Som illustrert i figur 5, øker natriumkaprat antallet av CFU-E og CFU-GEMM hos normale mus. Hos mus med fenylyhydrazin-indusert anemi, induseres natriumkaprat en sterk økning i CFU-E, CFU-GM og CFU-GEMM

Eksempel 6: Tricaprin og tricapylin øker proliferasjon av *in vitro* humane benmargceller.

Benmargceller ble oppnådd fra sternum fra kreftpasienter. Celler ble vasket med PBS og resuspendert ved en konsentrasjon på 2×10^6 celler pr. ml. Celler ble dyrket i RPMI/FBS-medium i nærvær eller fravær av tricapylin eller tricapylin i 48 og 72 timer ved 37 °C. Etter inkubering ble celler pulsert med 1 µCi [³H]-tymidin

i 6 timer. Plater ble høstet ved en Tomteck og talt i en Microbetap-teller.
Inkorporering av [^3H]-tymidin i DNA er en direkte indikasjon for celleproliferasjon.

Figur 6 representerer et typisk eksperiment med hensyn til effekten av tricaprin på
5 benmargproliferasjon. Tricaprin øker benmarg-proliferasjon 3 til 4 ganger relativt til
kontrollen. Når den anvendes i kombinasjon med erythropoietin (EPO), oppstår
videre en additiv eller synergistisk økning i benmarg proliferasjon ved henholdsvis
48 og 72 timer.

10 Figur 7 representerer et typisk eksperiment med hensyn til effekten av tricaprylin
på benmarg proliferasjon. Tricaprylin øker benmarg proliferasjon 2 ganger relativt
til kontrollen. Når den anvendes i kombinasjon med erythropoietin (EPO), oppstår
videre en additiv eller synergistisk økning i benmarg proliferasjon.

15 **Eksempel 7: Tricaprin øker proliferasjonen av *in vitro* human benmarg BFU-E (forløper for røde blodlegemer)-kolonidannelse og CFU-GEMM**

Benmargceller ble oppnådd fra sternum fra forskjellige kreftpasienter. Celler ble
vasket med PBS og resuspendert ved en konsentrasjon på 2×10^6 celler pr. ml.
20 Celler ble dyrket i RPMI/FBS eller Myelocult (Stem cell technology, Vancouver)
/FBS-medium i nærvær eller fravær av tricaprin i 5 dager ved 37°C . Etter
inkubering ble celler høstet, vasket og talt. Basert på celletallet av viable celler, ble
cellene resuspendert ved en konsentrasjon på 5×10^5 celler pr. ml i IMDM-
medium supplert med 2% FBS. Fra disse cellene ble fire replikater på $2,5 \times 10^4$
25 celler pr. plate platet ut på Methocult-medium slik at det kunne foretas analyse
med hensyn til kolonidannende enheter ("colony forming unit") (CFU). CFU-GM,
CFU-GEMM og BFU-E ble registrert etter dyrking i 14 til 16 dager.

Tabellene 2 og 3 representerer to eksperimenter angående effekten av tricaprin på
30 kolonidannelse av benmargceller i RPMI/FBS-medium. Tilstedeværelsen av
tricaprin øker antallet av CFU-GEMM (opptil 3 ganger) og kolonidannelse av BFU-E
(opptil 13 ganger). De sistnevnte cellene er forløperne for de røde
blodlegemene.

Tabellene 4 og 5 representerer to eksperimenter som viser effekten av tricaprin på kolonidannelse av benmargceller i Myelocult/FBS-medium, som er et rikere medium (supplert med ytterligere vekstfaktorer). Tilstedeværelsen av tricaprin øker antallet av CFU-GEMM (opptil 2 ganger) og BFU-E koloni-dannelse (opptil 6 ganger), hvilke er forløperne for de røde blodlegemene.

Tabell 2: Effekt av tricaprin på *in vitro* humane hematopoetiske forløpere (CFU-dannelse) dyrket i RPMI/FBS-medium.

EKSPERIMENT 1	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Kontroll	10	26	1,25	38
Tricaprin 10%	130	26	4,75	161

10 Tabell 3: Effekt av tricaprin på *in vitro* humane hematopoetiske forløpere (CFU-dannelse) dyrket i RPMI/FBS-medium.

EKSPERIMENT 2	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Kontroll	15	32	1,25	49
Tricaprin 10%	121	25	4	150

Tabell 4: Effekt av tricaprin på *in vitro* humane hematopoetiske forløpere (CFU-dannelse) dyrket i Myelocult/FBS-medium.

EKSPERIMENT 1	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Kontroll	54	41	2,5	98
Tricaprin 10%	380	17	4,75	401

15 Tabell 5: Effekt av tricaprin på *in vitro* humane hematopoetiske forløpere (CFU-dannelse) dyrket i Myelocult/FBS-medium.

EKSPERIMENT 2	BFU-E	CFU-GM	CFU-GEMM	TOTAL CFC*
Kontroll	49	26	2,5	77
Tricaprin 10%	268	34	4,25	306

*CFC = kolonidannende celler.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av en sammensetning omfattende en forbindelse ifølge hvilke
5 som helst av formlene I, II, IIa, III og IIIa, eller kombinasjon derav



hvor i hver R_1 er uavhengig metted eller umetted C_{7-11} -alkyl;

A og B uavhengig er H eller CO- R_1 ;

10 R_2 er H eller C_{1-4} -alkyl;

M er et metall monokation ($k = 1$) eller dikation ($k = 2$);

Y er O eller NH; og

Z er O, NH, CH_2O eller en binding,

for fremstilling av et medikament for stimulering av erytropoese.

15

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvor i sammensetningen omfatter minst to
forbindelser ifølge formel I, som er triglyserider med middels kjedelengde
("Medium Chain Triglycerides") (MCT), hvor i hver R_1 er en rettlinjert eller forgrenet,
mettet eller umettet C_7 eller C_9 -alkylgruppe.

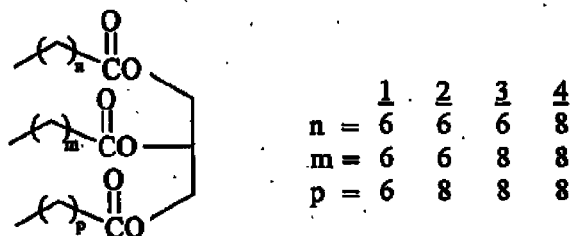
20

3. Anvendelse ifølge krav 2, hvor i nevnte blanding omfatter et første MCT hvor
hver R_1 er $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$ -.

4. Anvendelse ifølge krav 2 eller krav 3, hvor i sammensetningen ytterligere
25 omfatter fra 0,1 % til 3 % hver av en tredje forbindelse ifølge formel I, hvor i hver R_1
er $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$ -; og en fjerde forbindelse ifølge formel I, hvor i hver R_1 er $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}$

-.

5. Anvendelse ifølge krav 2, hvori blandingen omfatter fire geometriske isomerer av C8 og C10 fettsyre-triglyserider beskrevet ved



5

6. Anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge formel II, hvor R₂ er hydrogen og som er en fettsyre med middels kjedelengde.

10 7. Anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge formel III hvor R₂ er hydrogen.

8. Anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge formel IIa, og hvori M er et metallisk counterion valgt fra gruppen bestående
15 av kalsium, magnesium, kalium og natrium.

9. Anvendelse ifølge krav 1, hvori sammensetningen omfatter en forbindelse ifølge formel IIIa, og hvori M er et metallisk counterion valgt fra gruppen bestående av kalsium, magnesium, kalium og natrium.

20

10. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter kaprylsyre eller kaprinsyre.

11. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori
25 sammensetningen omfatter natriumkaprylat eller natriumkaprat.

12. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter kalsiumkaprylat eller kalsiumkaprat.

13. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen omfatter kaprylsyre-triglyserid eller kaprinsyre-triglyserid.
14. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori minst
5 én forbindelse er til stede i en mengde slik at dens konsentrasjon i blodet er større enn 1 μM .
15. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, hvori sammensetningen ytterligere omfatter human erythropoietin.
- 10
16. Anvendelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, for behandling av anemi som oppstår etter kjemoterapi.
17. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av
15 anemi som oppstår etter strålebehandling.
18. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av kronisk anemi.
- 20
19. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av transient anemi.
20. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av anemi som kommer som et resultat av kronisk nyresvikt.
- 25
21. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av anemi som kommer som et resultat av terminal nyresvikt.
22. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av
30 medikamentindusert anemi.
23. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for behandling av anemi som kommer som et resultat av en medisinsk eller en kirurgisk operasjon.

24. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for å øke produksjonen av erytrocytter i et pattedyr.
25. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for å øke
5 produksjonen av hemoglobin i et pattedyr.
26. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for å øke hematokrit for et pattedyr.
- 10 27. Anvendelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 15, for å øke produksjonen av erytroide progenitorceller i et pattedyr.

1/6

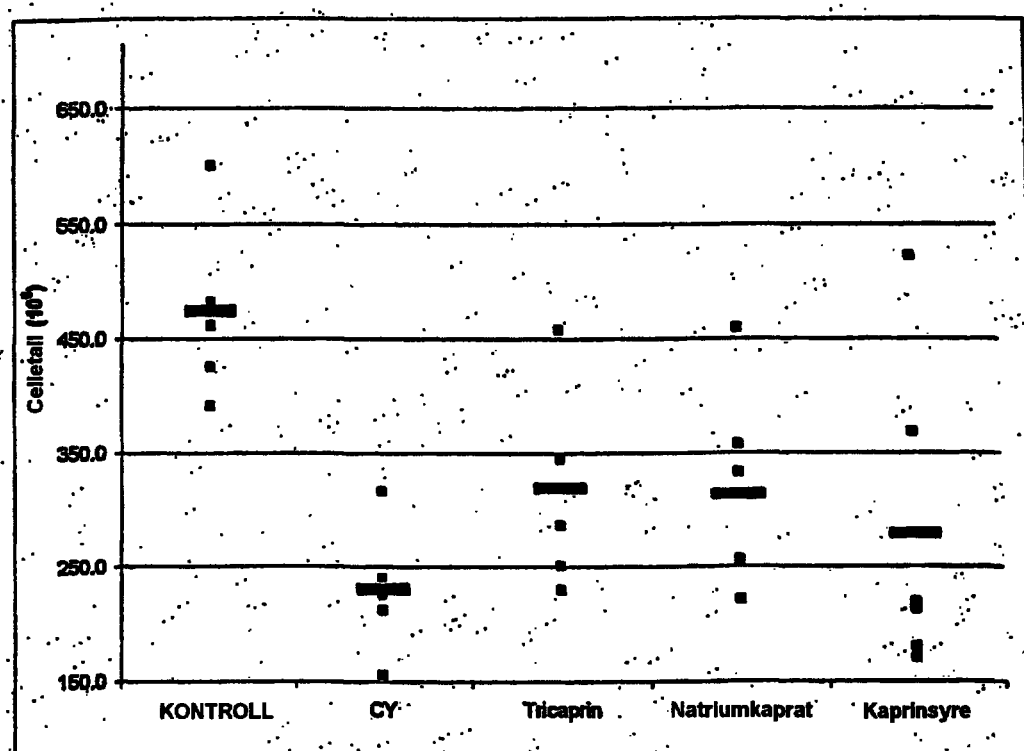


Fig. 1

2/6

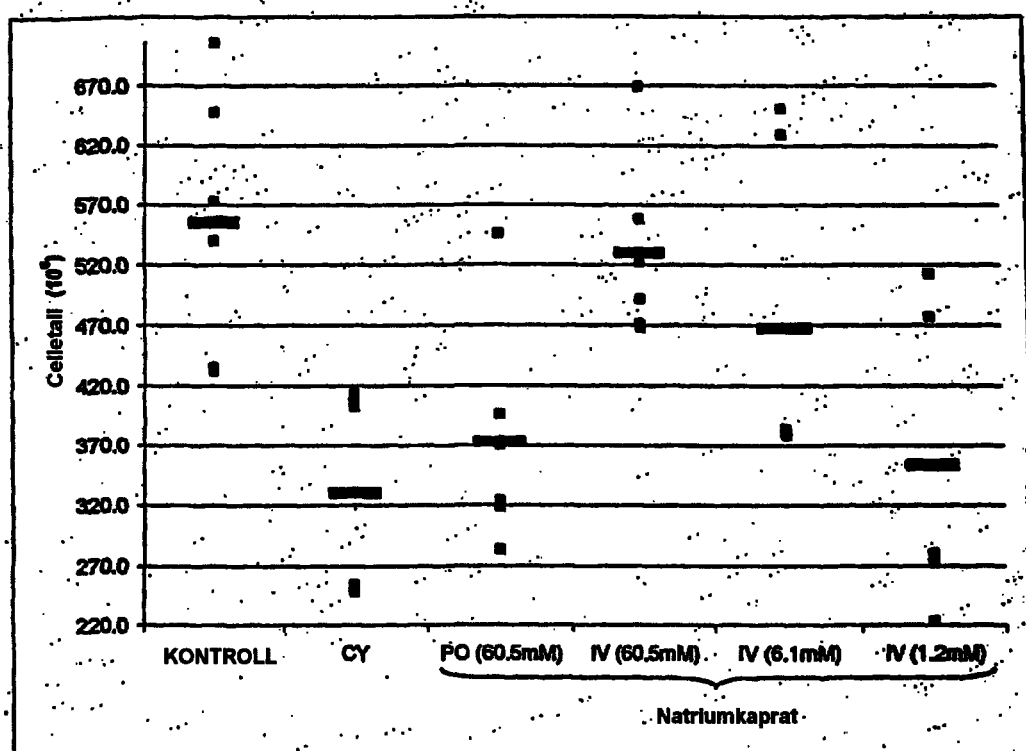


Fig. 2

3/6

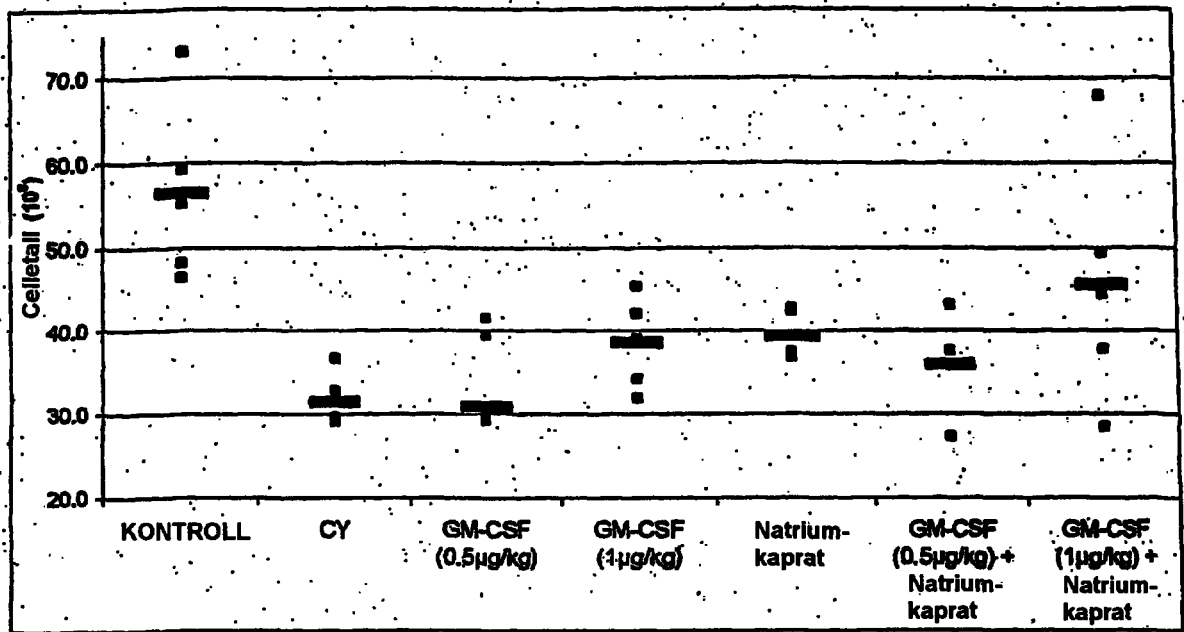


Fig. 3

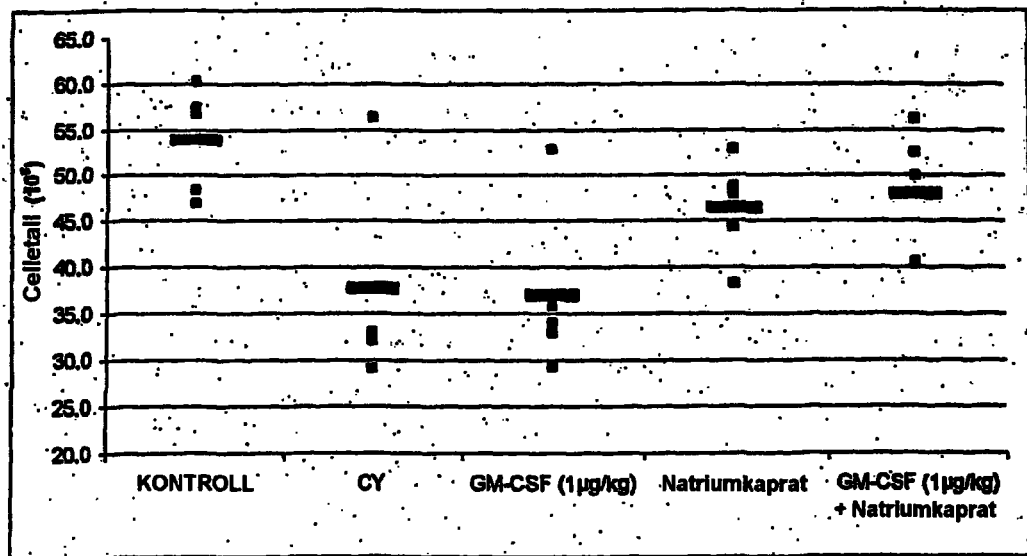


Fig. 4

4/6

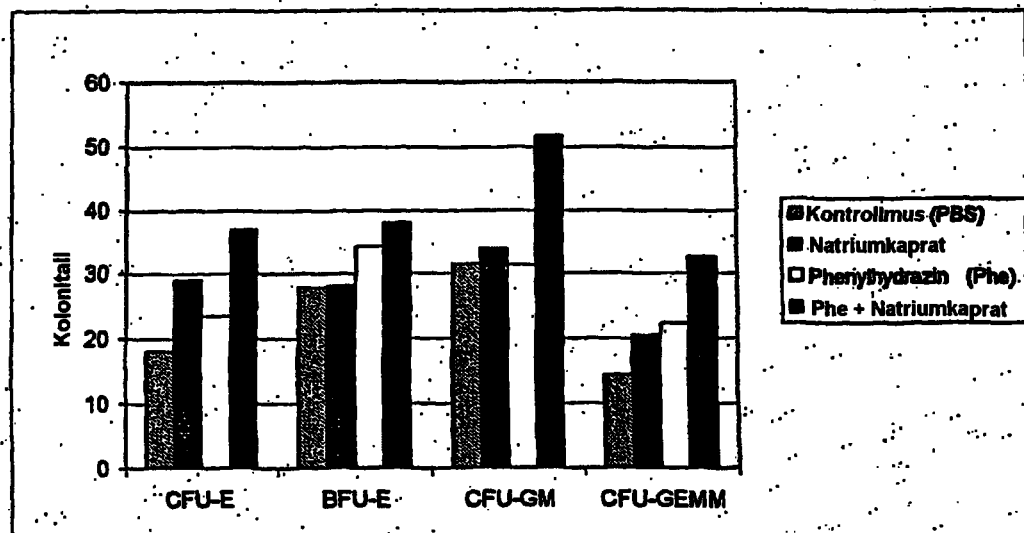


Fig. 5

5/6

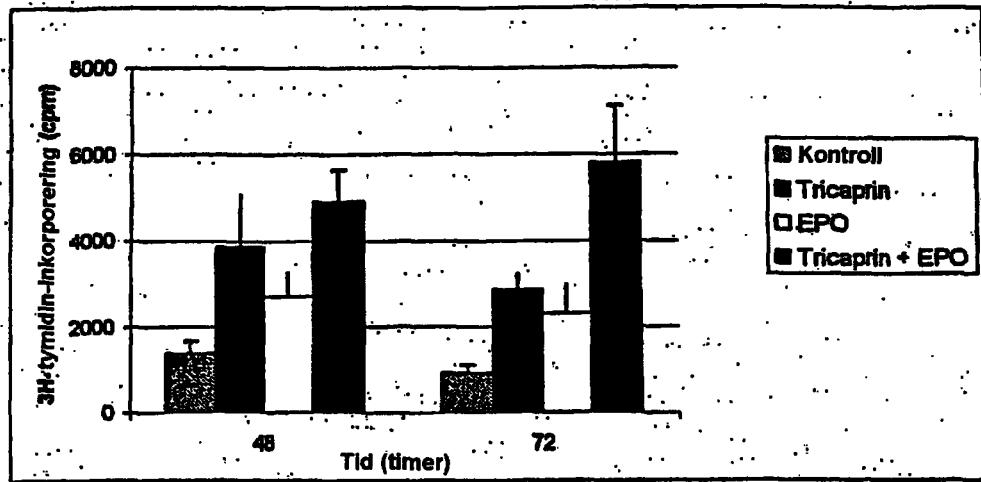


Fig. 6

6/6

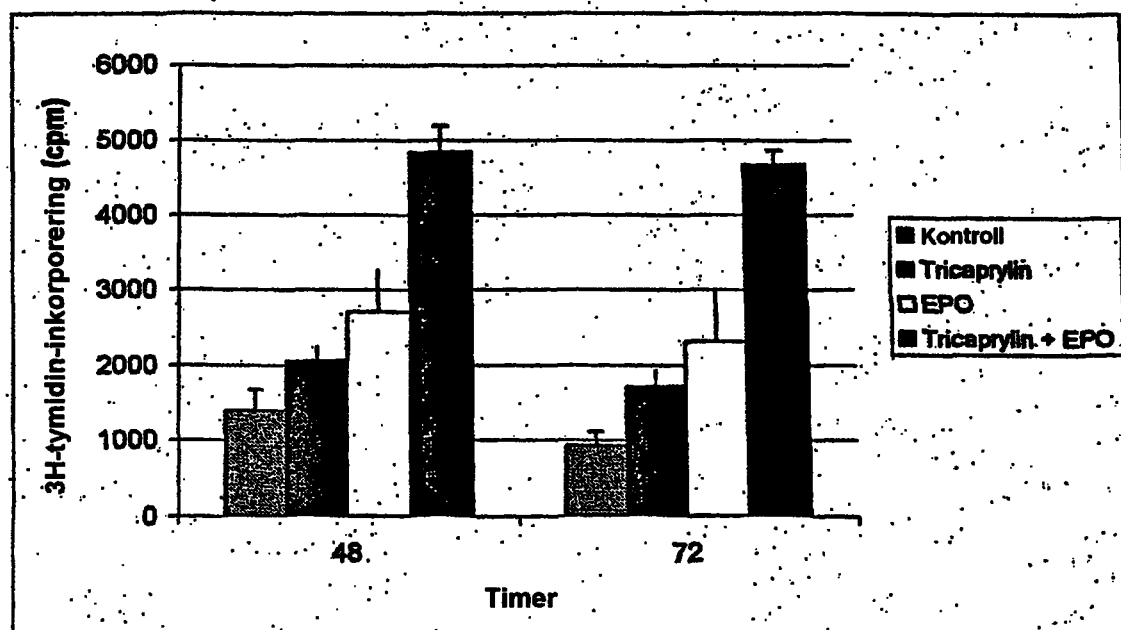


Fig. 7