



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2254570 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.05.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.12.18
(86)	Europeisk søknadsnr	09712334.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.02.19
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.12.01
(30)	Prioritet	2008.02.20, WO, PCT/IB08/050607
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	CLOZEL, Martine, Winterhalde 3b, CH-4102 Binningen, CH-Sveits REGENASS, Urs, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbestrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

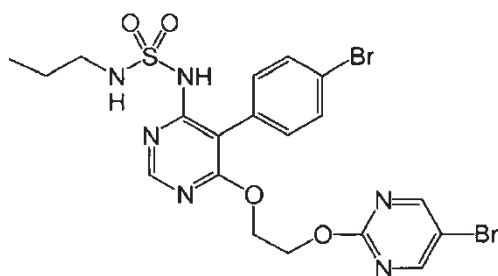
(54)	Benevnelse	Kombinasjon omfattende paclitaxel for behandling av eggstokkreft
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-02/053557 WO-A-2004/037235 US-A1- 2004 121 971 ROSANÒ LAURA ET AL: "ZD4054, a specific antagonist of the endothelin A receptor, inhibits tumor growth and enhances paclitaxel activity in human ovarian carcinoma in vitro and in vivo." MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS JUL 2007, vol. 6, no. 7, July 2007 (2007-07), pages 2003-2011, XP002530275 ISSN: 1535-7163 cited in the application GODARA GEETA ET AL: "Role of endothelin axis in progression to aggressive phenotype of prostate adenocarcinoma" PROSTATE., vol. 65, no. 1, 1 September 2005 (2005-09-01), pages 27-34, XP002527398

KOMBINASJON OMFATTENDE PACLITAXELFOR BEHANDLING AV EGGSTOKKREFT

Beskrivelse

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører kombinasjonen av en
endotelinreseptorantagonist ifølge formel (I)



(I)

med paclitaxel for terapeutisk bruk, samtidig, separat eller over en tidsperiode, i
10 behandlingen av eggstokkreft.

Eggstokkreft er en av de vanligste kreftformer hos kvinner. En vanlig
komplikasjon av eggstokkreft er dannelselse av ascites. Det finnes i dag ingen
tilfredsstillende behandling for eggstokkreft eller for komplikasjoner slik som
15 dannelselse av ascites.

PCT-publikasjon WO 02/053557 beskriver endotelinreseptorantagonister inkludert
forbindelsen ifølge formel (I) (hvis INN-navn er macitentan) og anvendelsen av
nevnte endotelinreseptorantagonister i behandlingen av forskjellige sykdommer,
20 inkludert kreft generelt.

Paclitaxel (virkestoffet i et medikament solgt under varemerket Taxol® i USA) er
et anti-mikrotubulimiddel ekstrahert fra nålene og barken av stillehavsbarlind,
Taxus brevifolia. Denne forbindelsen er bl.a. aktuelt godkjent i EU og USA for
25 behandlingen av fremskreden kreft i eggstokken.

En artikkel av Godara et al., The Prostate, 65(1), 27-34 beskriver rollen til

endotelinreseptor A-antagonisme i prostatakreft. Særlig har effektene av en kombinasjon av atrasentan og paclitaxel på prostatatumorvekst blitt studert.

Kombinasjonen av endotelinreseptor A (ET_AR)-antagonister med paclitaxel i
5 behandlingen av eggstokkreft har allerede blitt foreslått i litteraturen.

F.eks. beskriver L. Rosano et al (Cancer Res. (2003), 63, 2447-2453) at den selektive ET_AR-antagonisten ABT-627 (atrasentan) kombinert med paclitaxel produserte additive antitumore, apoptotiske og antiangiogeniske effekter.

10

I tillegg omtalte L. Rosano et al (Mol. Cancer Ther. (2007), 6(7), 2003-2011) at ZD4054, en spesifikk ET_AR-antagonist, hemmer tumorvekst og forbedrer paclitaxel-aktivitet i humane eggstokkarsinomer *in vitro* og *in vivo*.

15 På en annen side viste også L. Rosano et al (Mol. Cancer Ther. (2006), 5(4), 833-842) at BQ 788, en selektiv endotelinreseptor B (ET_BR)-antagonist, i motsetning til ET_AR-antagonister, var ineffektiv i å hemme celleklebrighet av eggstokktumorceller *in vitro*.

20 Dessuten omtaler US 2004/0121971 anvendelsen av tumornekrosefaktor-alfa mutein (TNF- α mutein), alene eller i kombinasjon med kjemoterapeutiske midler (f.eks. paclitaxel) for å behandle neoplastiske sykdommer slik som kreft.

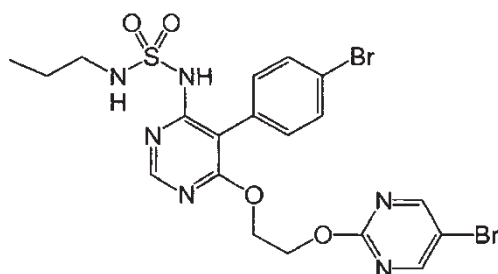
Til slutt omtaler WO 2004/037235 bruken av ET_BR-antagonister alene eller
25 kombinert sammen med en angiogenesehemmer. WO 2004/037235 omtaler videre bruken av kombinasjoner av ET_BR-agonist med kjemoterapeutiske midler inkludert paclitaxel for behandling av forskjellige faste tumorer, hvorved kombinasjonen av et kjemoterapeutisk middel slik som paclitaxel med en ET_BR-agonist vil tilveiebringe en forbedret behandling av faste tumorer fordi ET_BR har
30 en vasodilatorisk virkning og tillater en mer effektiv levering av det kjemoterapeutiske midlet.

Søkeren har nå funnet at forbindelsen ifølge formel (I), som er både en ET_AR- og en ET_BR-antagonist, gir overraskende høye effekter i flere *in vivo*-modeller av
35 eggstokkreft når kombinert med paclitaxel. Som et resultat, kan forbindelsen

ifølge formel (I) i kombinasjon med paclitaxel brukes i fremstillingen av et medikament, og er egnet for behandlingen av eggstokkreft.

Oppfinnelsen vedrører derfor først et produkt inneholdende forbindelsen ifølge

5 formel (I) nedenfor



(I)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne forbindelsen, i kombinasjon med paclitaxel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, samt nevnte produkt for terapeutisk bruk, samtidig, separat eller over en tidsperiode, i behandlingen av

10 eggstokkreft.

De følgende avsnittene gir definisjoner av de forskjellige uttrykkene som er brukt i foreliggende patentsøknad og er ment å gjelde uniformt gjennom hele beskrivelsen og kravene med mindre en ellers uttrykkelig angitt definisjon gir en

15 bredere eller nøyaktigere definisjon.

Uttrykket "farmasøytisk akseptabelt salt" viser til ikke-toksiske, uorganiske eller organiske syre- og/eller baseaddisjonssalter. Det kan vises til "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

20

"Samtidig", når det viser til en terapeutisk anvendelse betyr i foreliggende søknad at den berørte, terapeutiske anvendelsen består av administrering av to eller flere aktive ingredienser ad samme vei og på samme tid.

25 "Separat", når det viser til en terapeutisk anvendelse betyr i foreliggende søknad at den berørte, terapeutiske anvendelsen består av administrering av to eller flere aktive ingredienser på omtrent samme tid ad minst to forskjellige veier.

Med terapeutisk administrasjon "over en tidsperiode" menes det i foreliggende

søknad administrasjonen av to eller flere ingredienser på forskjellige tider og særlig en administrasjonsmetode ifølge hvilken hele administrasjonen av en av de aktive ingrediensene er fullført før administrasjonen av den eller de andre begynner. På denne måten er det mulig å administrere en av de aktive

- 5 ingrediensene i flere måneder før administrering av de(n) andre aktive ingrediens(ene). I dette tilfeller foregår ingen samtidig administrasjon.

Terapeutisk administrasjon "over en tidsperiode" omfatter også situasjoner hvori ingrediensene ikke gis med samme periodisitet (f.eks. hvori en ingrediens gis en gang i døgnet og en annen gis en gang i uken).

10

Ifølge en variant av denne oppfinnelsen, tiltenkes forbindelsen ifølge formel (I) eller dens farmasøytisk akseptable salt å administreres ad en intravenøs eller intraperitoneal vei.

- 15 Ifølge en annen variant av denne oppfinnelsen, tiltenkes forbindelsen ifølge formel (I) eller dens farmasøytisk akseptable salt å administreres ad en oral vei.

Paclitaxel eller dens farmasøytisk akseptable salt administreres fortrinnsvis ad intravenøs eller intraperitoneal vei.

20

Selv om de nøyaktige administrasjonsdosene av et produkt ifølge denne oppfinnelsen blir bestemt av behandlende lege, er det antatt at en dose på 0,01 til 10 mg (og fortrinnsvis 0,1 til 5 mg og mer foretrukket 0,1 til 1 mg) av forbindelse ifølge formel (I) per kg av pasientens kroppsvekt per dag kombinert med en dose

25 på 0,1 til 10 mg (og fortrinnsvis 1 til 3 mg) med paclitaxel per kg av pasientens kroppsvekt per dag, vil være egnet.

Oppfinnelsen viser også til en farmasøytisk sammensetning inneholdende, som virkestoff, forbindelsen ifølge formel (I) som tidligere definert, eller et

- 30 farmasøytisk akseptabelt salt av denne forbindelsen, i kombinasjon med paclitaxel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, samt minst en ikke-toksisk hjelpestoff.

Fortrinnsvis vil en slik farmasøytisk sammensetning være i flytende form egnet for

- 35 intravenøs eller intraperitoneal administrasjon. Særlig kan nevnte farmasøytiske

sammensetning inneholde forbindelsen ifølge formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne forbindelsen og paclitaxel eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i løsning i en blanding av polyoksyetylert lakserolje (f.eks. Cremophor® EL) og etanol (idet nevnte blanding inneholder f.eks. fra 40 til 60 volumprosent av polyoksyetylert lakserolje i etanol).

Alternativt kan forbindelsen ifølge formel (I) formuleres som en tablett som beskrevet i WO 2007/031933, mens paclitaxel kan formuleres som en løsning i en blanding av polyoksyetylert lakserolje (f.eks. Cremophor® EL) og etanol.

10

Fremstillingen av de farmasøytiske sammensetningene kan utføres på en måte som vil være velkjent for enhver fagperson (se f.eks. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21. utgave, (2005), del 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publisert av Lippincott Williams & Wilkins]) ved å bringe de beskrevne

15 forbindelsene eller deres farmasøytisk akseptable salter, eventuelt i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle substanser, i en galenisk administrasjonsform sammen med egnede, ikke-toksiske, inerte, terapeutisk forenlige faste eller flytende bærematerialer og, om ønskelig, vanlige farmasøytiske adjuvantia.

20 Oppfinnelsen viser videre til anvendelsen av forbindelsen ifølge formel (I) som tidligere definert, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne forbindelsen, i kombinasjon med paclitaxel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstillingen av et medikament tiltenkt å behandle eggstokkreft.

25 Dessuten gir preferanser indikert for produktet ifølge denne oppfinnelsen naturligvis *mutatis mutandis* til de farmasøytiske sammensetningene og anvendelsene av denne oppfinnelsen.

Særlige utførelsesformer av oppfinnelsen er beskrevet i den følgende delen, som
30 tjener til å illustrere oppfinnelsen i nærmere detalj uten å begrense dens omfang på noen måte.

Farmakologiske egenskaper ved produktet ifølge oppfinnelsen

Forsøk med human SKOV3ip1 tumorveksthemmer på mus

Forsøksfremgangsmåter

Vehikkelløsning

- 5 En vandig 0,5 vekt-% løsning av metylcellulose fremstilles ved røring av egnet mengde metylcellulose i den egnede mengden vann i 4 timer. Denne løsningen kan fremstilles opp til 3 dager i forveien. På forsøksdagen oppløses 0,05 volum-% Tween 80 i metylcelluloseløsningen tidligere oppnådd for å gi vehikkelløsningen.

Forsøksfremgangsmåte

10

43 mus injiseres i.p. med 10^6 SKOV3ip1 celler. Ti dager senere evalueres tumorvekten i tre av musene. Behandling med en suspensjon av forbindelsen ifølge formel (I) i vehikkelløsningen (10 mus), paclitaxel (Mead Johnson, Princeton, NJ, USA) fortynnet 1:6 i fosfatbufret saltvann (PBS) for i.p. injeksjoner (10 mus), en suspensjon av forbindelsen ifølge formel (I) i vehikkelløsningen samt paclitaxel fortynnet 1:6 i PBS for videre fortynning og i.p. injeksjoner (10 mus) eller kun vehikkelløsningen (10 mus), idet vehikkelløsningen er som beskrevet ovenfor, administreres til musene anvendende følgende doser, hyppighet og administrasjonsveier:

20

❖ paclitaxel: 5 mg/kg (125 µg paclitaxel i 200 µL PBS per mus), en gang ukentlig, i.p. vei;

❖ forbindelse ifølge formel (I): 100 mg/kg (som suspensjon i vehikkelløsningen i en konsentrasjon på opptil 25 mg/ml), en gang daglig, oral vei.

25

Etter en måneds behandling bestemmes tumorforekomst og -vekt hos hver av musene. Samtidig bestemmes også ascitesforekomst og -volum.

Resultater:

Følgende resultater ble oppnådd med hensyn til tumorforekomst og -vekt:

Behandlings- gruppe:	Kroppsvekt (g) gjennomsnitt ± S.D.	Tumor- forekomst	Tumorvekt (g) median (område)	p
Kontroll	23,1 ± 2,5	8/10	1,1 (0-1.8)	
Paclitaxel	23,6 ± 1,9	9/9	0,4 (0,1-0,5)	0,01
CF(I)	25,5 ± 2,6	7/10	2,3 (0-4,6)	0,08
Paclitaxel + CF(I)	23,3 ± 2,3	5/9	0,1 (0-0,3)	0,001
S.D. = standardavvik CF(I) = forbindelse ifølge formel (I)				

5

Følgende resultater ble oppnådd med hensyn til ascitesforekomst og -volum:

Behandlings- gruppe:	Kroppsvekt (g) Gjennomsnitt ± S.D.	Ascites- forekomst	Ascites (ml) median (område)	p
Kontroll	23,1 ± 2,5	8/10	0,4 (0-0,9)	
Paclitaxel	23,6 ± 1,9	4/9	0,1 (0-0,2)	0,005
CF(I)	25,5 ± 2,6	7/10	0,4 (0-4,7)	0,27
Paclitaxel + CF(I)	23,3 ± 2,3	0/9	0	0,002
S.D. = standardavvik CF(I) = forbindelse ifølge formel (I)				

Som det fremgår, økte kombinasjonen av forbindelsen ifølge formel (I) med paclitaxel markant responsen for paclitaxel-behandlingen alene:

- 10
- Fire av ni mus var uten tumorer etter kombinasjonsbehandlingen mens alle musene fortsatt hadde tumorer i gruppen behandlet med paclitaxel;
 - Tumorene var i gjennomsnitt fire ganger større i gruppen behandlet med paclitaxel enn i gruppen som ble kombinasjonsbehandlet; og

- Ingen mus behandlet med kombinasjonen utviklet ascites selv om 5 av 9 fortsatt hadde tumorer, mens ascites var tilstede i 4 av 9 mus behandlet med paclitaxel alene og i 7 av 10 mus behandlet med forbindelsen ifølge formel (I) alene.

5 **Forsøk med human IGROV tumorveksthemmer på mus**

Forsøksfremgangsmåter:

Vehikkelløsning

Vehikkelløsningen er den samme som beskrevet for "Forsøk med human SKOV3ip1 tumorveksthemmer på mus" (se ovenfor).

10 **Forsøksfremgangsmåte**

- 43 nakenmus av hunkjønn ble injisert i.p. med 10^6 IGROV celler i bukhulen. Ti dager senere evalueres tumorvekten i tre av musene. Behandling med en suspensjon av forbindelsen ifølge formel (I) i vehikkelløsningen (10 mus), paclitaxel fortynnet 1:6 i fosfatbufret saltvann (PBS) for i.p. injeksjoner (10 mus),
- 15 en suspensjon av forbindelsen ifølge formel (I) i vehikkelløsningen samt paclitaxel fortynnet 1:6 i PBS for i.p. injeksjoner (10 mus) eller kun vehikkelløsningen (10 mus), vehikkelløsningen er som beskrevet ovenfor, administreres til musene anvendende følgende doser, hyppighet og administrasjonsveier:
- 20 ❖ paclitaxel: 5 mg/kg (125 µg paclitaxel i 200 µL PBS per mus), en gang ukentlig, i.p. vei;
- ❖ forbindelse ifølge formel (I): 50 mg/kg (som suspensjon i vehikkelløsningen i en konsentrasjon på opptil 25 mg/ml), en gang daglig, oral vei.
- 25 Etter 4 ukers behandling bestemmes tumorforekomst og –vekt hos hver av musene.

Resultater:

Følgende resultater ble oppnådd med hensyn til tumorforekomst og -vekt:

Behandlings- gruppe:	Kroppsvekt (g) gjennomsnitt $\pm$ S.D.	Tumor- forekomst	Tumorvekt (g) median (område)	p
Kontroll	28,0 $\pm$ 3,2	10/10	1,1 (0,4-2,1)	
Paclitaxel	28,5 $\pm$ 2,4	9/10	0,5 (0-0,9)	0,057
CF(I)	31,0 $\pm$ 4,4	10/10	0,7 (0,4-1,3)	0,195
Paclitaxel + CF(I)	29,4 $\pm$ 6,1	9/10	0,3 (0-0,6)	0,0006
S.D. = standardavvik CF(I) = forbindelse ifølge formel (I)				

- Som det fremgår, ble den maksimale reduksjonen av tumorstørrelse oppnådd i
- 5 den humane IGROV tumormodellen hos mus anvendende kombinasjonen med forbindelsen ifølge formel (I) og paclitaxel.

Forsøk med multilegemiddelresistent human eggstokk HeyA8-MDR tumorveksthemmer hos mus

Forsøksfremgangsmåter:

10 ***Vehikkelløsning***

Vehikkelløsningen er den samme som beskrevet for "Forsøk med human SKOV3ip1 tumorveksthemmer på mus" (se ovenfor).

Forsøksfremgangsmåte

- 43 nakenmus av hunkjønn ble injisert i.p. med 10^6 HeyA8-MDR celler i bukhulen.
- 15 Ti dager senere evalueres tumorvekten i tre av musene. Grupper av mus og behandlinger (doser, hyppigheter og administrasjonsveier) for gruppene av mus er de samme som beskrevet i forsøksfremgangsmåten for "Forsøk med Human IGROV tumorveksthemmer på mus" (se ovenfor). Etter 4 ukers behandling bestemmes tumorforekomst og -vekt hos hver av musene.

Resultater:

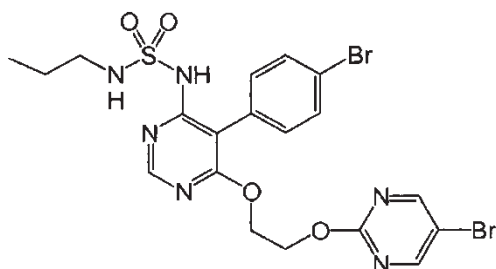
Følgende resultater ble oppnådd med hensyn til tumorforekomst og -vekt:

Behandlings- gruppe:	Kroppsvekt (g) gjennomsnitt $\pm$ S.D.	Tumor- forekomst	Tumorvekt (g) median (område)	p
Kontroll	28,5 $\pm$ 2,8	10/10	1,1 (0,1-3,2)	
Paclitaxel	27,7 $\pm$ 3,7	10/10	1,0 (0,5-2,3)	0,52
CF(I)	27,0 $\pm$ 2,2	6/10	0,1 (0-0,3)	0,004
Paclitaxel + CF(I)	27,0 $\pm$ 3,0	5/10	0,025 (0-0,7)	0.0005
S.D. = standardavvik CP(I) = forbindelse ifølge formel (I)				

- Som det fremgår, ble den maksimale reduksjonen av tumorstørrelse oppnådd i
- 5 den multilegemiddelresistente human eggstokk HeyA8-MDR tumormodellen hos mus anvendende kombinasjonen med forbindelsen ifølge formel (I) og paclitaxel. Anvendende denne kombinasjonen, var halvparten av de behandlede musene uten tumorer ved slutten av behandlingen.

Patentkrav

1. Produkt inneholdende forbindelsen ifølge formel (I) nedenfor



(I)

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne forbindelsen, i kombinasjon med paclitaxel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Produkt ifølge krav 1 for terapeutisk anvendelse, simultant, separat eller over en tidsperiode, i behandlingen av eggstokkreft.

10

3. Produkt ifølge krav 2, hvori forbindelsen ifølge formel (I) eller dens farmasøytisk akseptable salt er tiltenkt å administreres ad en intravenøs eller intraperitoneal vei.

15 **4.** Produkt ifølge krav 2, hvori forbindelsen ifølge formel (I) eller dens farmasøytisk akseptable salt er tiltenkt å administreres ad oral vei.

5. Produkt ifølge et av kravene 2 til 4, hvori paclitaxel eller dens farmasøytisk akseptable salt er tiltenkt å administreres ad intravenøs eller intraperitoneal vei.

20

6. Farmasøytisk sammensetning inneholdende, som virkestoff, produkt ifølge krav 1, samt minst et ikke-toksisk hjelpestoff.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, hvilken er i en flytende form egnet
25 for intravenøs eller intraperitoneal administrasjon.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 7, som inneholder forbindelsen ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne forbindelsen, og paclitaxel, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i løsning i en blanding av polyoksyetyleret lakserolje og etanol.

5

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 8, hvori blandingen av polyoksyetyleret lakserolje og etanol er slik at den inneholder fra 40 til 60 volumprosent polyoksyetyleret lakserolje i etanol.

10 **10.** Anvendelse av produkt ifølge krav 1 for fremstillingen av et medikament tiltenkt å behandle eggstokkreft.