



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2268287 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.07.28
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.05.21
(86)	Europeisk søknadsnr	09738900.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.28
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.05
(30)	Prioritet	2008.04.29, US, 111369
(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	Delta-Fly Pharma, Inc., 37-2, Nishikino, Miyajima Kawauchi-cho, Tokushima-city, Tokushima 771-0116, JP-Japan
(72)	Oppfinner	OKABE, Hiroyuki, c/o Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.1-27 Misugidai, Hanno-shiSaitama 357-0041, JP-Japan ARAKAWA, Kazuhito, c/o Taiho Pharmaceutical Co. Ltd.1-27 Kandnishiki-choChiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP-Japan

(54)	Benevnelse	DOSERINGSREGIMER AV ET ANTITUMORMIDDEL OMFATTENDE DEOKSYCYTIDINDERIVAT
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 535 231 WO-A-2005/053699 WO-A-2007/132228 TANAKA M ET AL: "Antitumor activity of a novel nucleoside, 2'-C-cyano-2'-deoxy-1-beta- d-arabinofuranosylcytosine (CNDAC) against murine and human tumors" CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 64, no. 1, 30 May 1992 (1992-05-30), pages 67-74, XP023162972 ISSN: 0304-3835 [retrieved on 1992-05-30]

DOSERINGSREGIMER AV ET ANTITUMORMIDDEL OMFATTENDE DEOKSYCYTIDINDERIVAT

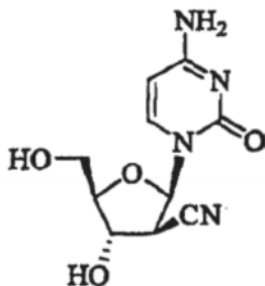
Teknisk område

5 Foreliggende oppfinnelse vedrører et antitumormiddel for anvendelse i behandling av kreft ved kontinuerlig intravenøs infusjon.

Bakgrunnsteknikk

10 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon (CNDAC; Se Formel 1 under) er en antimetabolitt hvori 2'- β posisjonen til deoksyctidinribose er erstattet av en cyanogruppe.

Formel 1



15

CNDAC er en deoksyctidinanalog, som på tidspunktet for innlevering av søknaden syntetiseres i Japan. Til forskjell fra deoksyctidinderivater (gemcitabin) som anvendes i stor utstrekning klinisk, forårsaker CNDAC primært DNA-tråddbrudd. Særlig er det antatt at CNDAC fosforileres ved intracellulær deoksyctidinkinase, og derved tilveiebringes en trifosforilert form (CNDACTP); denne CNDACTP innlemmes i en DNA-tråd, og induserer således hydrolyse og brudd av DNA-tråden; og at cellesyklusen således stopper ved G2/M-fasen og cellen drepes. (Se for eksempel japansk patent publikasjon nr. 2559917; J. Med. Chem., 1991, 34 (9): 2917 - 9; og J. Med. Chem., 1993, 36 (26): 4183-9.)

30 De fleste antitumormidler som har en inhiberende effekt på DNA-syntese som en hovedeffekt og som i stor utstrekning er klinisk anvendt, viser effekten som å fremvise den inhiberende effekten ved S-fasen. Forskjellig fra relativt hurtigvoksende tumorer anvendt i dyreforsøk er det imidlertid funnet at

tumorer vokser langsomt under kliniske omstendigheter og at det er få celler i S-fasen. Antitumoreffekten til CNDAC, som aktiveres av DNA-trådbruddeffekten, stopper imidlertid eventuelt cellesyklusen ved G2/M-fasen og dreper således tumorceller. Følgelig er det antatt at CNDAC kan differensieres fra DNA-syntese-inhibitorer i bred klinisk anvendelse, og at CNDAC er et klinisk effektivt antitumormiddel (Molecular Pharmacology, 2001, 59 (4): 725 - 31).

EP 0 535 231 beskriver 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon (CNDAC) for behandling av tumorer i varmblodsdyr, inkludert mennesker. Administreringsformen inkluderer intravenøse injiseringer i en mengde på 0,01 g til 5 g pr. dag.

TANAKA M ET AL: "Antitumor activity of a novel nucleoside, 2'-C-cyano-2'-deoxy-1-beta-d-arabinofuranosylcytosine (CNDAC) against murine and human tumors", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 64, nr. 1, 30. mai 1992 (1992-05-30), side 67-74, beskriver CNDAC som et antitumormiddel, som injiseres i en mus i en mengde på 1 mg/dag i 10 påfølgende dager.

WO 2007/132228 beskriver en kombinasjon omfattende CNDAC og en forbindelse med formel (I) for behandling av proliferative forstyrrelser, foretrukket kreft. CNDAC administreres i en mengde på omtrent 100 mg pr. dag pr. person eller rundt 1,5 mg/kg/dag 14 dager hver 21 dager eller omtrent 150 mg pr. dag eller omtrent 2,1 mg/kg/dag sju dager hver 21 dager. CNDAC, eller prodrug derav, administreres foretrukket oralt.

WO 2005/053699 beskriver en kombinasjon av CDK-inhibitor og CNDAC for behandling av proliferative forstyrrelser, slik som foretrukket kreft. Injiserbare former kan inneholde mellom 10-1000 mg, foretrukket 10-5000 mg av en aktiv ingrediens pr. dose.

For å oppnå en høyere antitumoreffekt av CNDAC for klinisk anvendelse, er det nødvendig å utvikle et meget effektivt doseringsregime som muliggjør kontinuerlig medisiner og sikkert forlenger pasientoverlevelse.

Beskrivelse av oppfinnelsen

Tekniske problemer

5 Foreliggende oppfinnelse løser de ovennevnte problemer ved å anvende CNDAC på en måte som oppnår en høy antitumoreffekt og en lav risiko for å forårsake toksisitet som fører til avbrudd i kontinuerlig administrering.

Teknisk løsning

10 Som et resultat av utstrakt forskning på CNDAC av oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse ble det funnet at en høy antitumoreffekt ble oppnådd når CNDAC ble administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en lang tidsperiode, og således at dette doseringsregimet vil være effektivt i å hjelpe til å forlenge pasientoverlevelse.

15 Et antitumormiddel omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse i behandling av kreft, hvori nevnte middel administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til 4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten pr. dag, med en varighet på 168 til

20 336 timer. I noen foretrukne utførelsesformer administreres antitumormidlet i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 336 timer. I noen foretrukne utførelsesformer administreres antitumormidlet i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 168 timer. I

25 noen utførelsesformer utføres et behandlingsforløp minst to ganger, hvori forløpet omfatter å administrere antitumormidlet ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 336 timer én gang hver tredje uke. I noen utførelsesformer utføres et behandlingsforløp minst to ganger, hvori forløpet

30 omfatter å administrere antitumormidlet ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 168 timer én gang hver andre uke.

35 Oppfinnelsen tilveiebringer også en sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse i behandling av kreft, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til

4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 168 til 336 timer. I noen foretrukne utførelsesformer er konsentrasjonen av antitumormidlet tilstrekkelig til å tilveiebringe en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 336 timer. I noen foretrukne utførelsesformer er konsentrasjonen av antitumormidlet tilstrekkelig til å tilveiebringe en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 168 timer.

Oppfinnelsen tilveiebringer også en beholder omfattende en sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, som er fortynnet i et fysiologisk akseptabelt fluidmedium, for anvendelse i behandling av kreft, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til 4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 168 til 336 timer.

Også beskrevet er anvendelse av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon eller et salt derav for fremstilling av et antitumormiddel, hvori antitumormidlet administreres til en pasient ved kontinuerlig intravenøs infusjon, i en mengde på 2,0 til 4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten, pr. dag, med en varighet på 168 til 336 timer.

Fordelaktige effekter

Antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan oppnå en høy antitumoreffekt mens risiko for bivirkninger er redusert, hovedsakelig inkludert kroppsvektsuppresjon og leukopeni. Med andre ord har antitumormidlet en lav risiko for avbrudd i behandling på grunn av bivirkninger og tilveiebringer en høy behandlingseffekt slik at det virkelig forlenger pasientoverlevelse.

Kort beskrivelse av figurene

Foreliggende oppfinnelse er ytterligere beskrevet i beskrivelsen av oppfinnelsen som følger, med henvisning til den angitte rekken av ikke-begrensede figurer, hvori:

FIGUR 1 viser antitumoreffekten i hurtig intravenøs infusjon og kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC administrert til tumorbærende rotter som har den humane lungekreftlinjen LX-1.

FIGUR 2 viser antitumoreffekten i kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC og gemcitabin administrert til tumorbærende rotter som har den humane tykktarmkreftlinjen KM20C.

FIGUR 3 viser antitumoreffekten i kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC administrert til tumorbærende rotter som har den humane bukspyttkjertelkreftlinjen PAN-4.

FIGUR 4 viser bivirkning (kroppsvektsuppresjon) i kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC administrert til tumorbærende rotter som har den humane bukspyttkjertelkreftlinjen PAN-4.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Hvis ikke annet er angitt inkluderer en henvisning til en forbindelse eller komponent forbindelsen eller komponenten i seg selv, så vel som i kombinasjon med andre forbindelser eller komponenter, slik som blandinger av komponenter.

Som anvendt heri, inkluderer entallsformene "en, ei, et" og "-en, -a, -et" henvisning til flertall hvis ikke sammenhengen klart viser noe annet.

Videre anses angivelse av tallmessige områder innen denne spesifikasjonen å være en angivelse av alle numeriske verdier innen det området. For eksempel, hvis et område er fra omtrent 1 til omtrent 50, er det ansett å inkludere, for eksempel 1, 7, 34, 46,1, 23,7, eller hvilken som helst annen verdi innen området.

De foreliggende oppfinnere har oppdaget at CNDAC fremviser en sterk antitumoreffekt mot et bredt område av tumorlinjer. I antitumortester ved anvendelse av dyremodeller ble det funnet at CNDAC viser sterke antitumor- og antiproliferative effekter på en majoritet av menneskeavlede tumorlinjer når administrert ved hurtig intravenøs infusjon i 10 påfølgende dager, fem ganger i uken i to uker, og én gang i uken i to uker. Gjenvekst av tumorer ble imidlertid observert etter fullført administrering, og den cytoreduktive effekten ble ikke nødvendigvis vist. Videre forårsaker det å øke doseringen for å øke antitumoreffekten toksisitet, inkludert kroppsvektsuppresjon og leukopeni.

Som et resultat av utstrakt forskning på en fremgangsmåte for å anvende CNDAC av oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse, ble det funnet at en høy

antitumoreffekt ble oppnådd når CNDAC ble administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en lang tidsperiode, og således at fremgangsmåten for anvendelse ville være en effektiv fremgangsmåte for å hjelpe til å forlenge pasientoverlevelse.

5

CNDAC, som er en aktiv ingrediens av antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse, er en kjent forbindelse indikert som 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon. Det er kjent at forbindelsen har en antitumoreffekt på mange krefttyper ved dens DNA-trådbruddeffekt. Det er beskrevet i Biochemical Pharmacology, 2001; 61 (12): 1497 - 507, at det å kontakte CNDAC med tumorceller i en lang tid forbedrer den inhiberende effekten på cellevekst. Det er imidlertid ikke foreslått at kreft effektivt kan behandles mens utviklingen av bivirkninger inhiberes.

10

15

Som et salt av CNDAC kan hvilke som helst farmasøytisk akseptable salter anvendes, slik som for eksempel uorganiske og organiske syresalter. Uorganiske syresalter inkluderer hydroklorid, hydrobromat, sulfat, nitrat, fosfat. Organiske syresalter inkluderer acetat, propionat, tartrat, fumarat, maleat, malate, sitrat, metansulfonat, p-toluensulfonat, trifluoracetat. Blant de ovennevnte salter er hydroklorid eller acetat foretrukket.

20

CNDAC ifølge foreliggende oppfinnelse og saltet derav kan fremstilles ved hvilken som helst fremgangsmåte, eksempler på disse er kjent, slik som for eksempel en fremgangsmåte beskrevet i japansk patentpublikasjon nr. 2559917.

25

Antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse administreres intravenøst. Midlet administreres i form av injeksjoner. Injeksjoner kan være flytende injeksjoner eller faste injeksjoner, slik som lyofiliserte injeksjoner, som oppløses når anvendt, pulverinjeksjoner.

30

Antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved hvilken som helst fremgangsmåte, eksempler på slike er kjent, hvori farmakologisk akseptable bærere tilsettes til CNDAC eller saltet derav. En rekke organiske og uorganiske bærermaterialer vanlig anvendt som farmasøytiske materialer kan anvendes som bærerne. For faste injeksjoner kan ekspienser, smøremidler, bindemidler, oppløsningsmidler tilsettes. For flytende injeksjoner kan

35

fortynningsmidler, hjelpe-oppløsningsmidler, suspensjonsmidler, tonisitettsmidler, pH-justeringsmidler, buffere, stabiliseringsmidler, dempemidler tilsettes. I tillegg kan farmasøytiske additiver, slik som antiseptiske midler, antioksidanter, fargestoffer anvendes ved behov.

5

Eksipienser kan for eksempel inkludere laktose, sukrose, natriumklorid, glukose, maltose, mannitol, erytritol, xylitol, maltitol, inositol, dekstran, sorbitol, albumin, urea, stivelse, kalsiumkarbonat, kaolin, krystallinsk cellulose, kiselsyre, metylcellulose, glyserin, alginatnatrium, gummi arabicum og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Smøremidler kan for eksempel inkludere rensed talk, stearat, boraks, polyetylenglykol og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Bindemidler kan for eksempel inkludere enkle siruper, dekstroseløsninger, stivelsesløsninger, gelatinløsninger, polyvinylalkohol, polyvinyleter, polyvinylpyrrolidon, karboksymetylcellulose, skjellakk, metylcellulose, etylcellulose, vann, etanol, kaliumfosfat og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Oppløsningsmidler kan for eksempel inkludere tørr stivelse, alginatnatrium, pulverisert agar, pulverisert laminaran, natriumhydrogen-karbonat, kalsiumkarbonat, polyoksyetylenorbitan-fettsyreestere, natriumlaurylsulfat, monoglyseridstearat, stivelse, laktose og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Fortynningsmidler kan for eksempel inkludere vann, etylalkohol, makrogol, propylenglykol, etoksyliert isostearylalkohol, polyoksidert isostearylalkohol, polyoksyetylenorbitan-fettsyreestere og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Stabiliseringsmidler kan for eksempel inkludere natriumpyrosulfitt, etylendiamintetraeddiksyre, tioglykolsyre, tiomelkesyre og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Tonisitettsmidler kan for eksempel inkludere natriumklorid, borsyre, glukose, glyserin og blandinger av de ovennevnte ingredienser. pH-justeringsmidler og buffere kan for eksempel inkludere natriumsitrat, sitronsyre, natriumacetat, natriumfosfat og blandinger av de ovennevnte ingredienser. Dempemidler kan for eksempel inkludere prokainhydroklorid, lidokainhydroklorid og blandinger av de ovennevnte ingredienser.

En foretrukken dosering av antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse er 2,0 til 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten (også presentert heri som mg/m²) pr. dag, hva angår et forhold mellom risikoen for bivirkningsutvikling og antitumoreffekt.

35

I lys av effektiv kreftbehandling med inhibering av bivirkningsutvikling, inkludert kroppsvektsuppresjon og leukopeni er det foretrukket å administrere antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse med en varighet på 168 til 336 timer når doseringen pr. dag er $2,0 \text{ mg/m}^2$. Det er mer foretrukket å administrere antitumormidlet med en varighet på 336 timer. Når doseringen pr. dag er $3,0 \text{ mg/m}^2$ er det foretrukket å administrere antitumormidlet med en varighet på 168 timer.

For å redusere toksisitet og oppnå en bedre antitumoreffekt er det foretrukket å administrere antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse intravenøst som en gjentatt måte i et forløp av en rekke av administreringsprogram. Et foretrukket administreringsprogram er at et forløp utføres, én gang eller en rekke av gjentatte ganger, hvori antitumormidlet administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på $2,0$ til $4,0 \text{ mg/m}^2$ pr. dag med en varighet på 336 timer én gang hver tredje uke, og at forløpet utføres, én gang eller en rekke av gjentatte ganger, hvori antitumormidlet administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på $3,0$ til $4,0 \text{ mg/m}^2$ pr. dag med en varighet på 168 timer én gang hver andre uke. Det er mer foretrukket at et forløp utføres, én gang eller en rekke av gjentatte ganger, hvori antitumormidlet administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på $2,0 \text{ mg/m}^2$ pr. dag med en varighet på 336 timer én gang hver tredje uke, og at et forløp utføres, én gang eller en rekke av gjentatte ganger, hvori antitumormidlet administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på $3,0 \text{ mg/m}^2$ pr. dag med en varighet på 168 timer én gang hver andre uke.

Antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes på ikke-begrensende krefttyper, inkludert hode- og halskreft, spiserørskreft, magekreft, kolorektalkreft, leverkreft, galleblære- og gallegangkreft, bukspyttkjertelkreft, lungekreft, brystkreft, eggstokkreft, blærekreft, prostatakreft, testikkeltumor, ben- og bløtvevssarkom, malignt lymfom, leukemi, livmorhalskreft, hudkreft, hjernetumor og lignende. Det er særlig foretrukket å anvende antitumormidlet mot hode- og halskreft, brystkreft, lungekreft, magekreft, kolorektal kreft, bukspyttkjertelkreft og blærekreft.

Antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres til pasienter som aldri har undergått kreftbehandling, pasienter under nåværende behandling og tidligere behandlede pasienter.

Antitumormidlet ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres samtidig med andre antitumormidler og/eller stråling. Antitumormidlene som kan administreres samtidig kan for eksempel inkludere 5-FU, tegafur/uracil preparater, tegafur/gimeracil/oteracil-kaliumpreparater, doksorubicin, epirubicin, irinotekanhidroklorid, etoposid, docetaxel, paclitaxel, cisplatin, karboplatin, oksaliplatin, krestin, lentinan, picibanil.

Eksempler

Alle kjemiske reagenser henvist til i de følgende eksemplene er kommersielt tilgjengelige hvis ikke annet er angitt.

Eksempel 1

Hyppigheten av bivirkninger og behandlingseffekt ble studert i et tilfelle hvor et forløp ble gjentatt utført hvori antitumormidlet ble administrert til kreftpasienter ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til 4,0 mg/m²/dag av CNDAC (fri base) med en varighet på 336 timer én gang hver tredje uke.

Foreliggende forsøk ble utført på pasienter med forskjellig solide kreftformer der standard behandling var ineffektiv eller ingen behandling var tilgjengelig (f.eks. fordøyelsessystemkreft, hode- og halskreft, brystkreft og lignende). Forsøket er ekvivalent til Klinisk Fase I Test, som primært evaluerer sikkerhet for å bestemme en anbefalt dose (RD) som trygt kan administreres uten noen bekymringer for bivirkninger i Klinisk Fase II Test implementert pr. krefttype. Behandlingseffekt på tumorer ble også evaluert i forsøket når mulig. I behandlingseffektforsøket ble den cytoreduktive effekten bestemt basert på omfattende evaluering av targetlesjoner (lesjoner med en størrelse målbar med en spaltebredde på CT og en større størrelse) og ikke-targetlesjoner (alle lesjoner ikke inkludert i targetlesjonene), med henvisning til RECIST evalueringsmetoden (Journal of the National Cancer Institute, 2000, Vol. 92, Nr. 3, 205 - 216). I foreliggende forsøk indikerer PR (delvis respons) et tilfelle hvor en reduksjon på 30 % eller mer i sum av den lengste diameteren av targetlesjonene påvises, sammenlignet med summen av den lengste diameteren før administrering, effekten ble opprettholdt i en forhåndsbestemt periode (vanligvis fire uker), og ikke-targetlesjoner ble ikke forverret under denne perioden. PD (progresjon sykdom) indikerer et tilfelle hvor en økning på 20 % eller mer i sum av den lengste diameteren av targetlesjoner påvises,

sammenlignet med den minste summen av den lengste diameteren registrert siden starten av forsøket, eller eksisterende ikke-targetlesjoner tydelig forverres, eller nye lesjoner ble funnet. SD (stabil sykdom) indikerer et tilfelle hvor reduksjon av tumorer ikke var nok til å bli bestemt som PR, men

5 utilstrekkelig til å bli bestemt som PD, og progresjonen av tumorer stanset og ingen forverring ble observert.

Som resultater av administrering av en kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC-preparater (injeksjon) i en mengde på 2,0 til 4,0 mg/m²/dag med en

10 varighet på 336 timer én gang hver tredje uke ble dosebegrensende toksisitet (DLT) observert i tre av tre tilfeller (100 %) (febril nøyтроpeni av CTCAE Grad 3 i alle tilfeller; blodplatereduksjon av Grad 4 i ett av tre tilfeller) når 4,0 mg/m²/dag ble administrert, og således kunne ikke administrering av et minimum av to forløp som definert i implementeringsplanen fullføres. Videre,

15 selv om DLT ikke ble observert når 3,0 mg/m²/dag ble administrert, ble nøyтроpeni av Grad 3 og 4 funnet i det andre tilfellet i hvert av to forløp, og således måtte doseringen reduseres i ett tilfelle. Effektiviteten (SD) ble vist i ett av de tre tilfellene. Når 2,0 mg/m²/dag ble administrert ble imidlertid ingen bivirkning observert som krevde at administreringen ble avbrutt. SD ble vist i

20 fire av seks tilfeller (66 %), for hvilke effektiviteten kunne evalueres, og ett tilfelle blant tilfellene viste en reduksjon på omtrent 15 %.

Følgelig ble det konkludert i CNDAC-administreringen at kontinuerlig intravenøs infusjon var en administreringsmåte som oppnådde høy effektivitet mens

25 toksisitetsutvikling ble inhibert, når den kontinuerlige intravenøse infusjonen administreres til pasienter som har forskjellige solide kreftformer (f.eks. fordøyelsessystemkreft, lungekreft, blærekreft og lignende) for hvilke standardbehandling var ineffektiv eller ingen behandling var tilgjengelig.

30 **Eksempel 2**

Hyppigheten av bivirkninger og behandlingseffekt ble studert i et tilfelle hvor et forløp ble gjentatt utført hvori antitumormidlet ble administrert til

35 kreftpasienter ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 3,0 til 4,0 mg CNDAC (fri base) pr. kvadratmeter av kroppsoverflateareal pr. dag med en varighet på 168 timer én gang hver andre uke. Testede pasienter, evalueringsmetoder og evalueringsstandarder er de samme som de beskrevet i forsøket i Eksempel 1.

Som resultater av administrering av en kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC-preparater (injeksjon) i en mengde på 3,0 til 4,0 mg/m²/dag med en varighet på 168 timer én gang hver andre uke, når 4,0 mg/m²/dag ble administrert, ble dosebegrensende toksisitet (DLT) observert i to av tre tilfeller (67 %), for hvilke sikkerheten kunne evalueres (febril nøytropeni av CTCAE Grad 3 i ett tilfelle; nøytropeni av Grad 4 i ett tilfelle). Effektiviteten (SD) ble vist i to av de tre tilfellene (67 %), for hvilke sikkerheten kunne evalueres. Når 3,0 mg/m²/dag ble administrert ble imidlertid ingen bivirkning observert som krevde at administreringen ble avbrutt. SD ble vist i to av åtte tilfeller (25 %), for hvilke effektiviteten kunne evalueres.

Følgelig ble det konkludert i CNDAC-administreringen at kontinuerlig intravenøs infusjon var en administreringsmåte som oppnådde høy effektivitet mens toksisitetsutvikling ble inhibert, når den kontinuerlige intravenøse infusjonen administreres til pasienter som har forskjellige solide kreftformer (f.eks. fordøyelsessystemkreft og hode- og halskreft) for hvilke standardbehandling var ineffektiv eller ingen behandling var tilgjengelig.

Eksempel 3

Antitumoreffekten ble studert i hurtig intravenøs infusjon og kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC i tumorbærende rottemodeller. Fig. 1 viser studieresultatene av antitumoreffekten i hurtig intravenøs infusjon og kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC administrert til tumorbærende rotter med den humane lungekreftlinjen LX-1.

CNDAC (fri base) ble administrert ved hurtig intravenøs infusjon (hurtig injisert i en halevene ved anvendelse av en sprøyte) i en mengde på 800 mg/kg/dag på Dager 1, 5, 8 og 12, eller 20 mg/kg/dag på Dager 1 til 5, og 8 til 12. Alternativt ble CNDAC administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon (kontinuerlig injisert under huden i 24 timer ved anvendelse av en subkutan implantatpumpe med konstant hastighet) i en mengde på 4,5 mg/kg/dag i to uker. Relativt tumorvolum (et forhold mellom tumorvolum på dag 1 av administreringen og det på Dag 14 av administreringen) ble oppnådd i en CNDAC-administrert gruppe og en ikke-administrert gruppe (kontrollgruppe) av hver administreringsmåte, og det oppnådde relative tumorvolumet ble sammenlignet. En høy antitumoreffekt ble vist i den kontinuerlige intravenøse infusjonen, sammenlignet med den hurtige intravenøse infusjonen. Effekten ble

vist ikke bare i den humane lungekreftlinjen, men også i humane brystkreft- og tykktarmkreftlinjer.

Eksempel 4

5 Antitumoreffekten ble studert i kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC og gemcitabin administrert til tumorbærende rotter med den humane tykktarmkreftlinjen KM20C. Fig. 2 viser resultatene.

10 CNDAC ble administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon (kontinuerlig injisert under huden i 24 timer ved anvendelse av en subkutan implantatpumpe med konstant hastighet) i en mengde på 36 mg/kg/dag på Dager 1 og 8, eller 4,5 mg/kg/dag på Dager 1 til 14. Alternativt ble gemcitabin administrert ved hurtig intravenøs infusjon i en mengde på 300 mg/kg/dag én gang i uken i to uker (Dager 1 og 8), eller ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 15 1,0 mg/kg/dag i to uker. Relativt tumorvolum ble oppnådd og sammenlignet i en medikament-administrert gruppe og en ikke-administrert gruppe (kontrollgruppe) av hver administreringsmåte. I den kontinuerlige intravenøse infusjonen av CNDAC ble tumorvolumet signifikant redusert selv etter at administreringen var fullført. I motsetning, i den kontinuerlige intravenøse 20 infusjonen av gemcitabin, som er et deoksycytidinderivat med en lignende struktur som CNDAC, ble ikke tumorvolumet redusert etter at administreringen var fullført. Resultatene indikerer at det å administrere CNDAC i lave doser over en lang tidsperiode forbedret antitumoreffekten ekstremt mye over forventning, sammenlignet med forbedringen med gemcitabin.

25

Eksempel 5

Et forhold mellom antitumoreffekten og bivirkningen (kroppsvektsuppresjon) ble studert i en kontinuerlig intravenøs infusjon av CNDAC administrert til rotter med den humane bukspyttkjertelkreftlinjen PAN-4. Figurer 3 og 4 viser 30 resultatene.

CNDAC ble administrert ved kontinuerlig intravenøs infusjon (kontinuerlig injisert under huden i 24 timer ved anvendelse av en subkutan implantatpumpe med konstant hastighet) i en mengde på 36 mg/kg/dag på dag 1, eller 35 4,5 mg/kg/dag på Dager 1 til 14. Relativt tumorvolum ble oppnådd og sammenlignet i en CNDAC-administrert gruppe og en ikke-administrert gruppe (kontrollgruppe) av hver administreringsmåte. En signifikant høy

antitumoreffekt ble vist i den to-uker kontinuerlige intravenøse infusjonen, sammenlignet med den 24-timer kontinuerlige intravenøse infusjonen.

- 5 Videre ble kroppsvektreduksjon i den to-uker kontinuerlige intravenøse infusjonen og den 24-timer kontinuerlige intravenøse infusjonen studert. En kroppsvektreduksjon på så mye som 20,4 % på maksimum ble bekreftet i den 24-timer kontinuerlige intravenøse infusjonsgruppen, mens kroppsvektreduksjonen var 4,6 % selv på maksimum i den to-uker kontinuerlige intravenøse infusjonen. Resultatene indikerer at den langtids
- 10 kontinuerlige intravenøse infusjonen tilveiebrakte en signifikant høy antitumoreffekt mens bivirkningen (kroppsvektreduksjon) ble tilstrekkelig redusert.

Patentkrav

5 **1.** Antitumormiddel omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse i behandling av kreft, hvori nevnte middel administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til 4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 til 336 timer.

10

2. Antitumormiddel omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte middel administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 336 timer.

15

3. Antitumormiddel omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 1, hvori nevnte middel administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 timer.

20

25 **4.** Antitumormiddel omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 1, hvori et behandlingsforløp utføres minst to ganger, hvori behandlingsforløpet omfatter å administrere nevnte middel ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 336 timer én gang hver tredje uke.

30

5. Antitumormiddel omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 1, hvori et behandlingsforløp utføres minst to ganger, hvori behandlingsforløpet omfatter å administrere nevnte middel ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til

35

pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 timer én gang hver andre uke.

5 **6.** Sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse i behandling av kreft, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til 4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 til
10 336 timer.

15 **7.** Sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 336 timer.

20 **8.** Sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 timer.

25 **9.** Sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten
30 av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 336 timer, hvori sammensetningen administreres til pasienten én gang hver tredje uke som ett behandlingsforløp og hvori behandlingsforløpet utføres minst to ganger.

35 **10.** Sammensetning omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy- β -D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, for anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs

infusjon i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 timer, hvori sammensetningen administreres til pasienten én gang hver andre uke som ett behandlingsforløp og hvori behandlingsforløpet utføres minst to ganger.

5

11. Sammensetning ifølge krav 6, hvori sammensetningen er omfattet i en beholder, omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, som er fortynnet i et fysiologisk akseptabelt fluidmedium, for anvendelse i behandling av kreft, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 til 4,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 til 336 timer.

10

15

12. Sammensetning ifølge krav 7, hvori sammensetningen er omfattet i en beholder, omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, som er fortynnet i et fysiologisk akseptabelt fluidmedium, for anvendelse ifølge krav 11, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 2,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 336 timer.

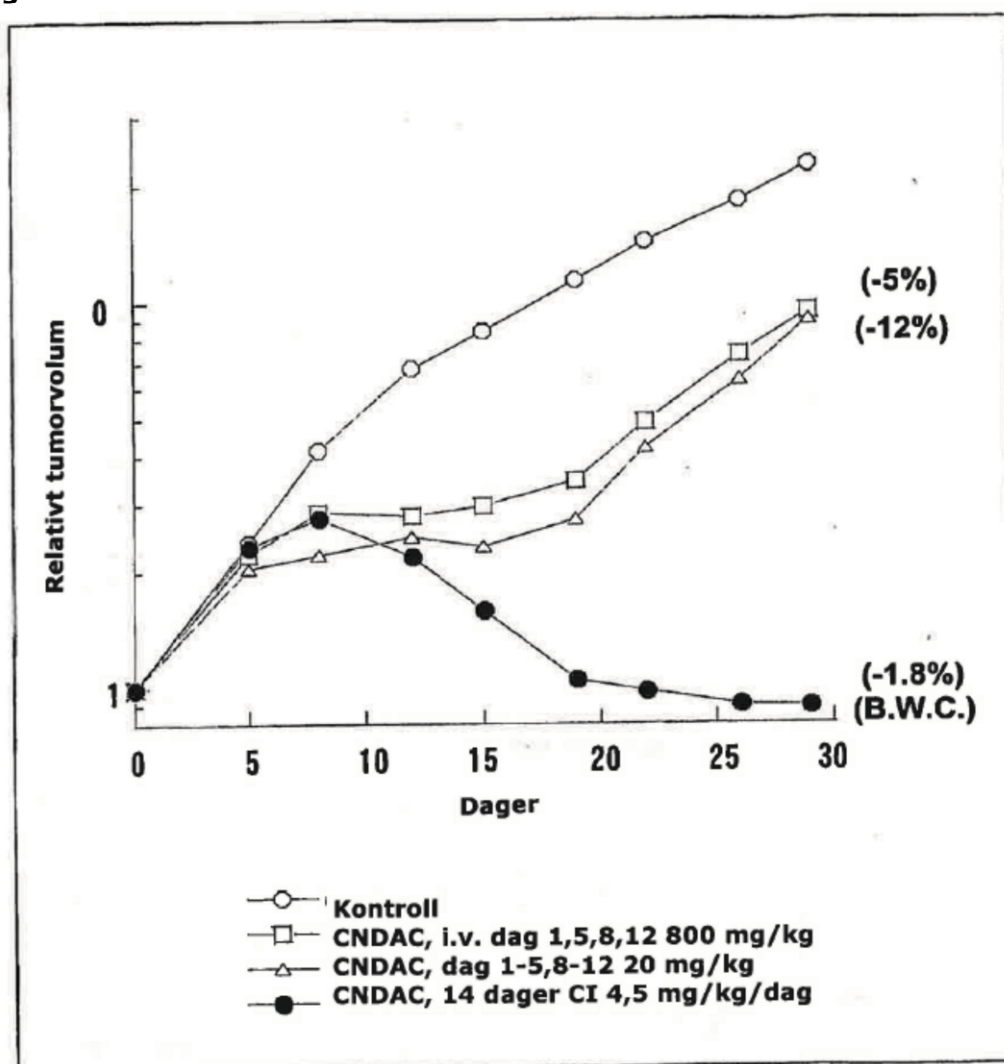
20

25

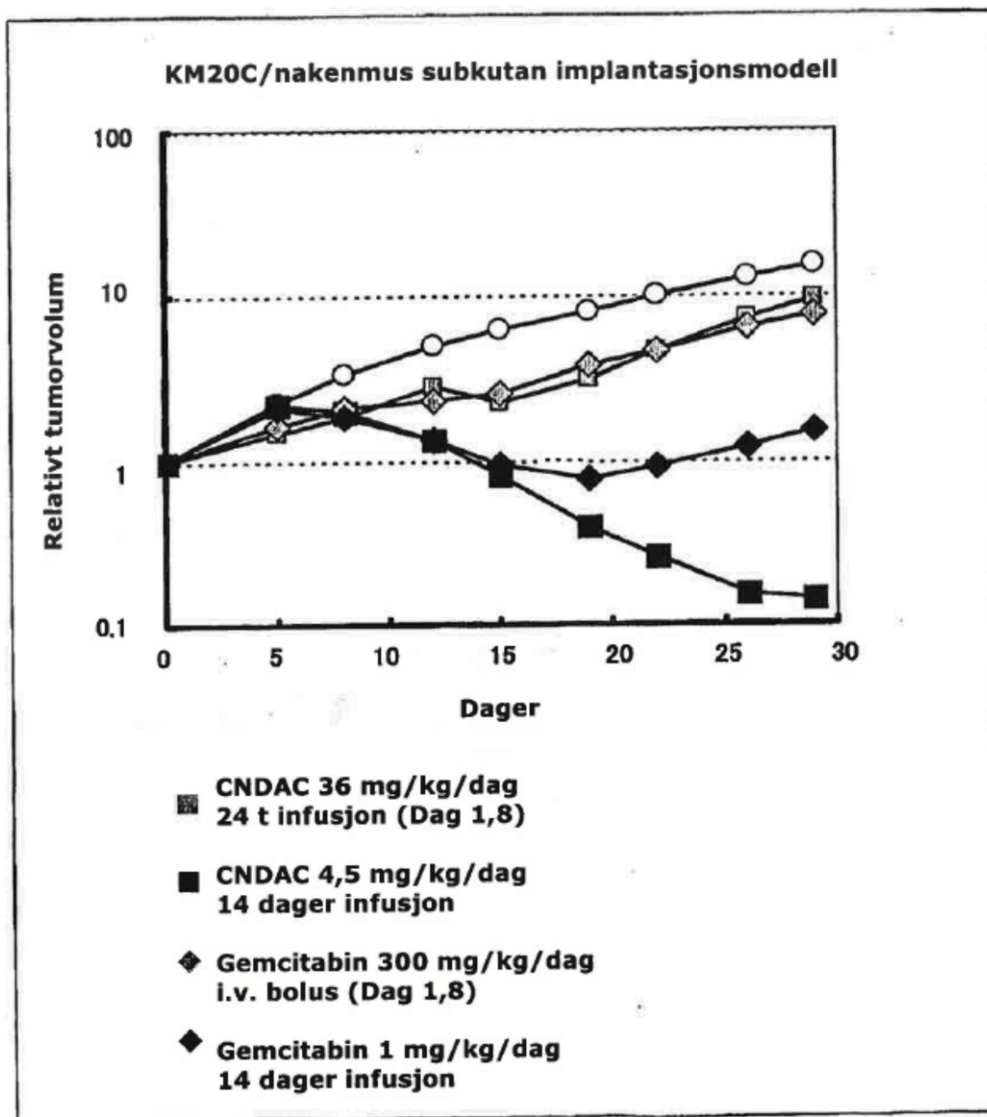
13. Sammensetning ifølge krav 8, hvori sammensetningen er omfattet i en beholder, omfattende 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, eller et salt derav, som er fortynnet i et fysiologisk akseptabelt fluidmedium, for anvendelse ifølge krav 11, hvori nevnte sammensetning administreres ved kontinuerlig intravenøs infusjon i en mengde på 3,0 mg pr. m² totalt kroppsoverflateareal til pasienten av 4-amino-1-(2-cyano-2-deoksy-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidinon, pr. dag, med en varighet på 168 timer.

30

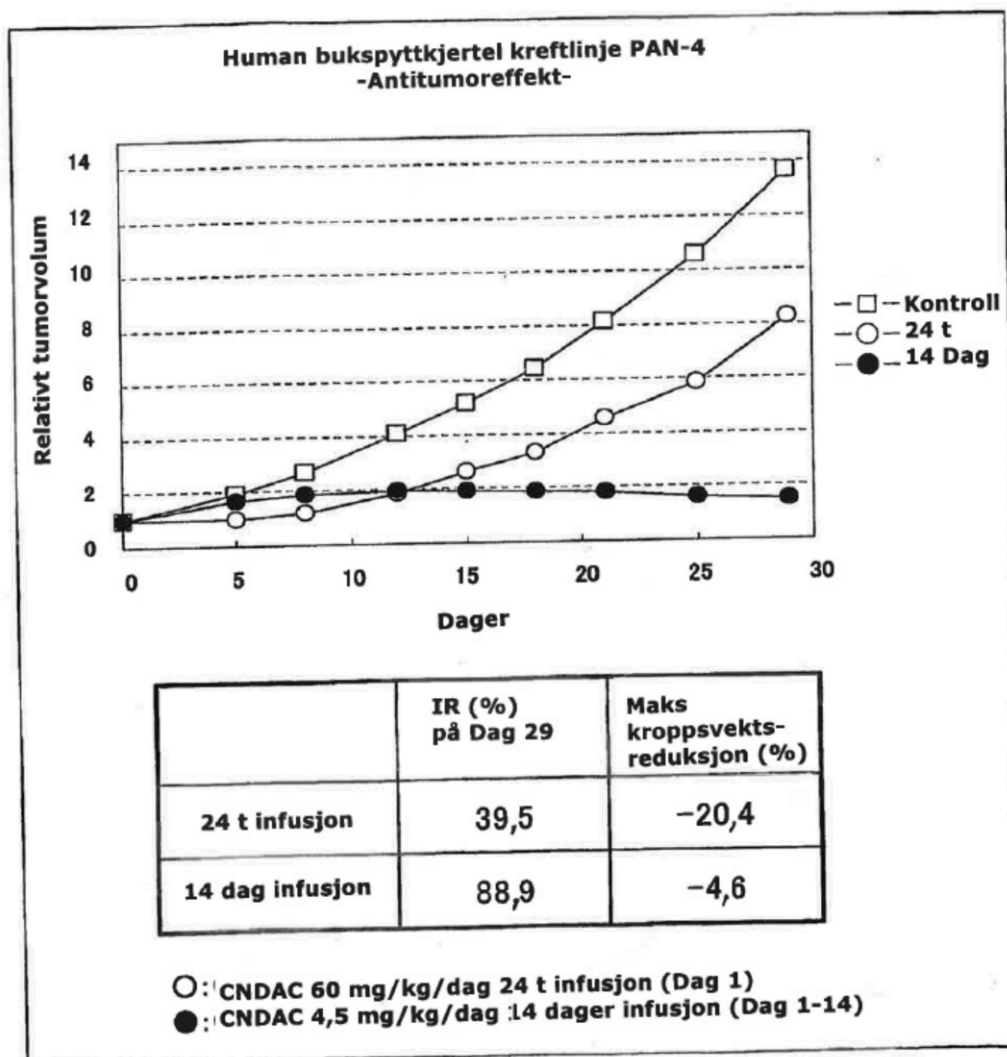
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4

