



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2310011 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.11.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.07.24
(86)	Europeisk søknadsnr	09744245.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.06.17
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.20
(30)	Prioritet	2008.06.17, US, 73330 P
(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	Wyeth LLC, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, USA
(72)	Oppfinner	ZACHARCHUK, Charles, 5 Abbey Road, WestfordMassachusetts 01886, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Antineoplastiske kombinasjoner inneholdende HKI-272 og vinorelbin
(56)	Anførte publikasjoner	Anonymous: "Meeting Archives of Chemotherapy Foundation Symposium XXIV, November 7-10,2007" The Chemotherapy Foundation 8 November 2007 (2007-11-08), XP002563051 Retrieved from the Internet: URL:http://www.chemotherapyfoundationsymposium.org/meeting_archives/meetingarchives_tcf2007_main.html> [retrieved on 2010-01-13] Centre de Lutte Contre le Cancer Georges-Francois Leclerc (Fumoleau P. Study chair): "Lapatinib and Vinorelbine in Treating Women With HER2-Overexpressing Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer" ClinicalTrials 6 August 2007 (2007-08-06), XP002563049 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00513058?term=lapatinib+and+vinorelbine&rank=1> [retrieved on 2010-01-13] Helen K. Chew, MD (University of California, Davis): "Lapatinib and Vinorelbine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors" ClinicalTrials 18 October 2006 (2006-10-18), XP002563050 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389922?term=lapatinib+and+vinorelbine&rank=2> [retrieved on 2010-01-13] JONES FRANK E: "HER4 intracellular domain (4ICD) activity in the developing mammary gland and breast cancer.", June 2008 (2008-06), JOURNAL OF MAMMARY GLAND BIOLOGY AND NEOPLASIA JUN 2008 LNKD- PUBMED:18473151, VOL. 13, NR. 2, PAGE(S) 247 - 258 ISSN: 1083-3021 Wyeth: "Study Evaluating HKI-272 in Combination With Vinorelbine in Subjects With Solid Tumors and Metastatic Breast Cancer" ClinicalTrials 25 June 2008 (2008-06-25), XP002563047 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00706030?term=vinorelbine+hki-272&rank=1> [retrieved on 2010-01-13] Wyeth: "Study Evaluating Neratinib in Combination With Vinorelbine in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors" ClinicalTrials 5 August 2009 (2009-08-05), XP002563048 Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00958724?term=vinorelbine+hki-272&rank=2> [retrieved on 2010-01-13]

ANTINEOPLASTISKE KOMBINASJONER INNEHOLDENDE HKI-272 OG VINORELBIN

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

5 Brystcancer er den hyppigst diagnostiserte ondartede sykdommen i kvinner og en av de to viktigste cancer-relaterte dødsårsakene for kvinner verden over. Forekomsten av brystcancer er økende verden over, og det er anslått at sykdommen vil påvirke 5 millioner kvinner i det neste tiåret. Behandlinger tillater kontroll av symptomer, forlengelse av overlevelse og opprettholdelse av livskvalitet. Imidlertid vil, i omkring 40% til 50% av alle pasienter behandlet med kurativ hensikt, uhelbredelige metastaser utvikle seg. Siden det ikke finnes noen kur for metastatisk brystcancer er de nåværende terapeutiske målene palliative.

15 I flere cancertyper observeres deregulering av vekstfaktorsignalering, assosiert med en hyperaktivering av ErbB reseptorene. Denne ErbB reseptorfamilen omfatter ErbB-1 (også kjent som HER-1, epidermisk vekstfaktorreseptor (EGFR)), ErbB-2 (også kalt *eu* eller HER-2), HER-3 (også kalt ErbB-3), og HER-4 (også kalt ErbB-4). Overekspresjon av ErbB-1 observeres i ikke-småcelle luncancer (NSCLC) (40%-80%), brystcancer (14%-91%), og pankreatisk cancer (30%-89%). I NSCLC opptreer aktivering ved mutering av amplifisering av ErbB-1 også i 10% til 30% av pasientene.

25 Overekspresjon av ErbB-2, som vanligvis skyldes *erbB-2* genamplifisering, observeres i tumorvev i 25% til 30% av pasienter med metastatisk brystcancer (MBC) og er forbundet med ondartet transformasjon. ErbB-2 overekspresjon er vanligvis forbundet med en mer aggressiv tumorfenotype, dårligere samlet prognose og hurtigere relapstid ved alle trinn av cancerutvikling. I kvinner med MBC, medfører denne overekspresjonen en relativ motstand mot behandling med enten antracyklin/alkylator- eller taxan-basert kjemoterapi. ErbB-2 overekspresjon i tumorigenese har hovedsakelige vært studert i brystcancere, men observeres også i andre cancertyper.

35 Blant nåværende terapier for cancer, spesielt de som karakterisert ved overekspresjon av ErbB-2 er vinorelbin, trastuzumab og HKI-272. Vinorelbin, et semisyntetisk vinkaalkaloid som har bred antitumoraktivitet, virker gjennom mikrotubuloppbrytning. Vinorelbin viser en lavere neurotoksisitetsprofil enn

vincristin eller vinblastin. Vinorelbin er vist å være mindre toksisk for aksonale mikrotubuler enn vincristin eller vinblastin ved terapeutiske konsentrasjoner. I studier gjennomført på objekter med fremskreden brystcancer er behandling med vinorelbin som et enkelt middel minst like effektivt som andre
5 kjemoterapier, men med en lavere fare for toksisitet. Imidlertid øker faren for toksisitet parallelt med antallet tidligere anticancer-behandlinger.

Trastuzumab (HERCEPTIN® legemiddel) er et humanisert monoklonalt antistoff som er spesifikt for det ekstracellulære domenet av ErbB-2. Det viser signifikant klinisk fordel og signifikant antitumoraktivitet når det anvendes alene eller i
10 kombinasjon med taksaner i metastatisk brystcancer i første-linjebehandling eller i pasienter som har tumorprogresjon etter kjemoterapi. På grunn av forbedringen i overlevelse har trastuzumab-baserte terapier blitt standardbehandling for kvinner med ErbB-2-positiv MBC. For kvinner med
15 avansert eller metastatisk sykdom kan brystcancer gjenopptre på tross av trastuzumabbehandling. Trastuzumab-basert behandling er også assosiert med potensiell hjertetoksisitet. Visse brystcancerer er resistente mot trastuzumab på grunn av forekomsten av sekundære ErbB-2 mutasjoner, så som trunkering av ekstracellulært domene ErbB-2 reseptor. Slike mutasjoner kan resultere i
20 cancerceller som ikke gjenkjennes av antistoffet.

I senere studier ble trastuzumab i kombinasjon med enten vinorelbin eller taksan (paclitaxel med eller uten carboplatin, eller docetaxel) anvendt for å behandle objekter med ErbB-2-overuttrykkende MBC. Som ventet var den
25 hyppigste gradtoksisiteten observert med kombinasjonen av trastuzumab og vinorelbin, neutropeni.

HKI-272 er et lite molekyl, irreversibel pan-ErbB reseptorinhibitor som er spesifikk for epidermisk vekstfaktor reseptor (ErbB-1 eller EGFR), ErbB-2 (HER-
30 2), og ErbB-4 (HER-4). HKI-272 blokkerer kinaseaktivitet av reseptoren ved binding til det intracellulære adenosintrifosfat (ATP) bindingssetet av reseptoren. HKI-272 blokkerer ErbB reseptorautofosforylering i celler ved doser som er konsistente med inhibering av celleproliferasjon. *In vitro* inhiberer HKI-272 alene kinaseaktivitet av ErbB-1, ErbB-2, og HER-4 inhiberer tumorcellevekst med
35 bryst- og lungetumorcellelinjer, og viser en potent vekstinhibering av lungecancer celler som er resistente overfor gefitinib eller erlotinib. *In vivo* blokkerer HKI-272 tumorvekst i xenograftdyremodeller. Samlet sett er HKI-272

mindre potent mot ErbB-1-avhengige tumorer enn ErbB-2-avhengige tumorer *in vivo*, selv om den har ekvivalent aktivitet mot de 2 *kinasene in vitro*.

5 Det består et behov innen teknikken for terapeutiske fremgangsmåter, kurer, sammensetninger og sett som er nyttige i behandlingen av metastatisk brystcancer og faste tumorer.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

10 Foreliggende oppfinnelse retter seg mot dette behovet ved å tilveiebringe kurer, sammensetninger og fremgangsmåter ved anvendelse av en HKI-272-forbindelse og en vinorelbinforbindelse for behandling av cancere, så som faste tumorer og metastatisk brystcancer.

15 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en neoplas i et objekt, hvor forbindelsen er valgt fra (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy) anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyl}-4-(dimetylamino)-2-butenamid, en ester, eter, karbamat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor fremgangsmåten videre innbefatter
20 administrering av en andre forbindelse valgt fra vinorelbin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og eventuelt hvor nevnte andre forbindelse er vinorelbin og nevnte forbindelse er (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyl}-4-(dimetylamino)-2-butenamid.

25 Videre tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk akseptabel sammensetning omfattende en forbindelse valgt fra (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyl}-4-(dimetylamino)-2-butenamide, en ester, eter, karbamat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av neoplas i et objekt, hvor
30 fremgangsmåten videre innbefatter administrering av en andre forbindelse valgt fra vinorelbin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Videre tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et produkt som omfatter en første forbindelse og en andre forbindelse som et kombinert preparat for samtidig,
35 separat eller trinnvis anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cancer eller neoplas i et pattedyr, hvor den første forbindelsen er valgt fra (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyl}-4-

(dimetylamino)-2-butenamid, en ester, eter, karbamat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hvori den andre forbindelse er valgt fra vinorelbin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

- 5 Kurer for behandling av en neoplas i et objekt er beskrevet og innbefatter administrering av en vinorelbinforbindelse og administrering av en HKI-272-forbindelse. Fordelaktig er vinorelbinforbindelsen vinorelbin og HKI-272-forbindelsen er HKI-272. I en utførelsesform er neoplasien brystcancer.
- 10 En kur for behandling av en fast tumor forbundet med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et objekt er beskrevet, hvori en cyklus av kuren omfatter 21 dager. Kuren omfatter oral administrering av minst en enhetsdose av HKI-272 ved start på dag 1 av cyklusen og intravenøs administrering av minst en enhetsdose av vinorelbin på dager 1 og 8 av cyklusen.
- 15 En kur for behandling av en metastatisk cancer forbundet med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et objekt er beskrevet. En cyklus av kuren innbefatter 21 dager, og kuren omfatter oral administrering av minst en enhetsdose av HKI-272 med start på dag 2 av cyklusen og intravenøs
- 20 administrering av minst en enhetsdose av vinorelbin på dager 1 og 8 av cyklusen.
- 25 Ifølge et annet trekk tilveiebringes et produkt omfattende en vinorelbinforbindelse og HKI-272-forbindelse som et kombinert preparat for samtidig, separat eller trinnvis anvendelse i behandling av en neoplas i et pattedyr.
- 30 Ifølge et ytterligere trekk tilveiebringes en farmasøytisk pakke for behandling av en neoplas i et individuelt pattedyr og innbefatter (a) minst en enhetsdose av vinorelbin; og (b) minst en enhetsdose av HKI-272.
- 35 Ifølge et annet trekk er det beskrevet en farmasøytisk sammensetning og denne inneholder vinorelbin, HKI-272, og minst en farmasøytisk akseptabel bærer.
- Det er også beskrevet en fremgangsmåte for behandling av en neoplas forbundet med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et pattedyr som har behov for dette og denne innbefatter administrering av en enhetsdose av en

vinorelbinforbindelse og administrering av en enhetsdose av en HKI-272-forbindelse.

5 Andre fordeler ved oppfinnelsen vil lett fremgå av den etterfølgende detaljerte beskrivelsen av oppfinnelsen.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

10 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer sammensetninger, ved anvendelse av en kombinasjon av en HKI-272-forbindelse og en Vinorelbinforbindelse for anvendelse i behandlingen av cancere. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer i en utførelsesform sammensetninger omfattende HKI-272 og Vinorelbin for behandlingen av neoplasier. Det er også tilveiebrakt produkter inneholdende HKI-272 og Vinorelbin formulert for samtidig, separat eller trinnvis anvendelse i 15 behandling av neoplasier i et pattedyr. Beskrivelsen vedrører også som en adjuvans og/eller neoadjuvansterapi i tidligere trinn av brystcancer.

Den terapeutiske kuren og dens komponenter

20 Uten ønske om å være bundet av teori, antar oppfinnerne at kombinasjonen av HKI-272 og vinorelbin for behandling av neoplasier er ønskelig fordi HKI-272 målretter den intracellulære ErbB-2 kinasen fremfor det ekstracellulære domenet. Følgelig har denne kombinasjonen forskjellige mekanismer for sensitivitet og resistens og medfører følgelig en fordel sammenlignet med den 25 terapeutiske kombinasjonen av trastuzumab og Vinorelbin. Videre antas kombinasjonen av HKI-272 og vinorelbin å være mer effektiv enn kombinasjoner av vinorelbin med andre pan-ErbB inhibitorer grunnet tyrosinkinase inhiberingsaktiviteten av HKI-272 gjennom en irreversibel binding ved en målcysteinrest i ATP bindingslommen av reseptoren.

30 Disse fremgangsmåtene, kombinasjonene og produktene er nyttige i behandlingen av en rekke neoplasier, spesielt de som er forbundet med overekspresjon og amplifisering av HER-2. I en utførelsesform er neoplasien en fast tumor eller en fremskredet fast tumor. I en ytterligere utførelsesform er 35 neoplasien metastatisk. I en ytterligere utførelsesform omfatter neoplasier som kan behandles som beskrevet heri f.eks. lungecancer (så som bronkioalveolære

carcinomer og ikke-småcelle lungecancer), brystcancere (så som metastatisk brystcancer og HER-2 -positiv brystcancer), prostatacancere, myelom, hode- og nakkecancer, transisjonelt celleglied, småcelle- og storcelle neuroendokrine carcinomer i livmorhalsen. I nok en ytterligere utførelsesform er neoplasien resistent overfor trastuzumab.

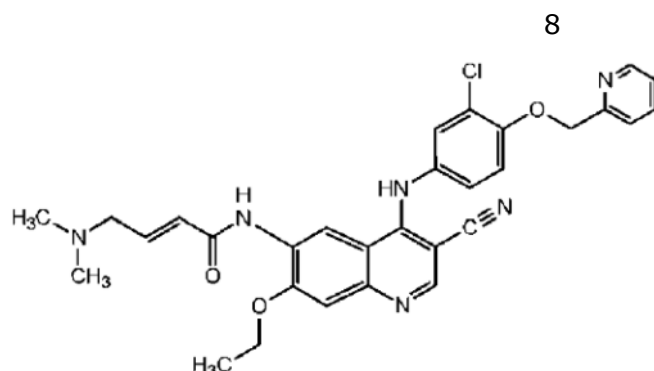
Kurene, fremgangsmåtene og sammensetningene beskrevet heri innbefatter samtidig, simultan, trinnvis eller separat administrering av komponentene dvs. en HKI-272-forbindelse og en vinorelbinforbindelse. Betegnelsen "sammensetning" som anvendt heri er ment å dekke både farmasøytiske sammensetninger hvori 2 eller flere komponenter er blandet, sammensetninger av materiale så som farmasøytiske sett og pakker hvori komponentene er individuelt forpakket for samtidig, simultan, trinnvis eller separat administrering. Ifølge et trekk ved oppfinnelsen omfatter "en kombinasjon" samtidig administrering av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene. Ifølge et ytterligere trekk av oppfinnelsen omfatter "en kombinasjon" trinnvis administrering av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene. I en utførelsesform administreres HKI-272 før vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform administreres vinorelbinforbindelsen før HKI-272-forbindelsen. Ifølge et annet trekk innbefatter "en kombinasjon" separat administrering av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene i en spesiell terapeutisk kur hvori de to komponentene av kombinasjonen administreres ved spesifikke tider og mengder med hensyn til hverandre. I en utførelsesform fremkaller kombinasjonen av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene er mer fordelaktig terapeutisk effekt enn den som kan oppnås ved administrering av enten en HKI-272-forbindelse alene eller en vinorelbinforbindelse alene. Når administreringen av disse midlene er trinnvis eller separat, bør administreringen av den andre komponenten ikke være slik at fordelen som oppnås ved kombinasjonsterapien tapes.

I en utførelsesform er kombinasjonen av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene spesielt velegnet for behandling av metastatisk brystcancer. I en annen utførelsesform er kombinasjonen av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene velegnet for behandling av bryst, nyre, blære, munn, strupehode, spiserør, mage, tarm, ovarie og lunge), og polycystisk nyresykdom.

Slik de anvendes her og med mindre annet er angitt blir betegnelsene "individuell", "objekt" og "pasient" brukt om hverandre, og refererer til et hvilket

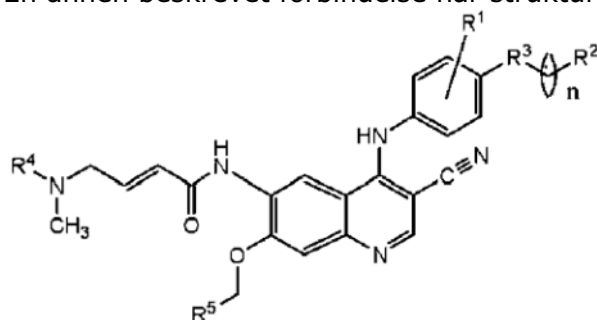
som helst dyr, innbefattende pattedyr, fortrinnsvis mus, rotter, andre gnagere, kaniner, hunder, katter, svin, kveg, sauer, hester, ikke-humane primater og mennesker. Hensiktmessig refererer betegnelsene "individuell", "objekt" og "pasient" til et menneske. I visse forbindelser refererer disse betegnelsene til forsøksdyr, så som kaniner, rotter og mus og andre dyr. I de fleste utførelsesformene har objektene og pasientene behov for terapeutisk behandling. Følgelig betyr betegnelsene "objekt" og "pasient" slik de anvendes her en hvilken som helst pattedyrpasient eller objekt hvortil HKI-272 og vinorelbinforbindelsene kan administreres. For å identifisere objektpasienter for behandling med forbindelser for anvendelse ifølge oppfinnelsen anvendes aksepterte screeningmetoder for å bestemme risikofaktorer forbundet med en målrettet eller mistenkt sykdom eller tilstand eller for å bestemme status av en eksisterende sykdom eller tilstand i et objekt. Disse screeningmetodene omfatter f.eks. konvensjonelle opparbeidelser for å bestemme risikofaktorer som er forbundet med den målrettede eller mistenkte sykdommen eller tilstanden. Disse og andre rutinefremgangsmåter tillater klinikerer å velge pasienter som har behov for behandling ved anvendelse av fremgangsmåtene og formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse. I en utførelsesform kan "individene", "objektene" eller "pasientene" ikke ha hatt noen forutgående kjemoterapeutisk behandling. I en annen utførelsesform kan "individet", "objektet" eller "pasienten" tidligere ha gjennomgått kjemoterapeutisk behandling. I en annen utførelsesform kan "individet", "objektet" eller "pasienten" tidligere ha blitt administrert en inhibitor fra anilokinazolinklassen. I en ytterligere utførelsesform kan "individet", "objektet" eller "pasienten" tidligere ha blitt administrert lapatinib eller gefitinib som inhibitoren fra anilokinazolinklassen. Det er ønskelig at blodtellingen til pasienten før behandling med de beskrevne kombinasjonene er stabil nok til å tillate administrering av de heri beskrevne kombinasjonene. I en utførelsesform er neutrofiltellingen til pasienten før administrering av vinorelbin og HKI-272-forbindelsene minst 1500. I en annen utførelsesform er platetellingen til pasienten før administrering av vinorelbin og HKI-272-forbindelsene minst 100,000/L.

Som anvendt heri refererer "en HKI-272-forbindelse" til en forbindelse som har den følgende kjernestrukturen:



eller et derivat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav. Egnede derivater kan omfatte f.eks. en ester, eter, eller karbamat. Kjernestrukturen vist ovenfor er en spesiell HKI-272-forbindelse, kalt HKI-272, som har det kjemiske navnet (E)-N-
 5 {4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy) anilino] -3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetyl-
 (dimetyl-amino)-2-butenamid. I en utførelsesform er HKI-272-forbindelsen som er nyttig i sammensetningene og fremgangsmåtene som her er beskrevet HKI-272.

10 En annen beskrevet forbindelse har strukturen:



hvor:

R^1 er halogen;

R^2 er pyridinyl, tiofenyl, pyrimidinyl, tiazolyl, eller fenyl, hvor R^2 eventuelt er
 15 substituert med opp til tre substituent;

R^3 er O eller S;

R^4 er CH_3 eller $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;

R^5 er CH_3 eller CH_2CH_3 ; og

n er 0 eller 1.

20

Betegnelsen "halogen" som anvendt heri refererer til Cl, Br, I og F.

Disse forbindelsene, hvorav HKI-272 er et species, er kjennetegnet ved evnen til

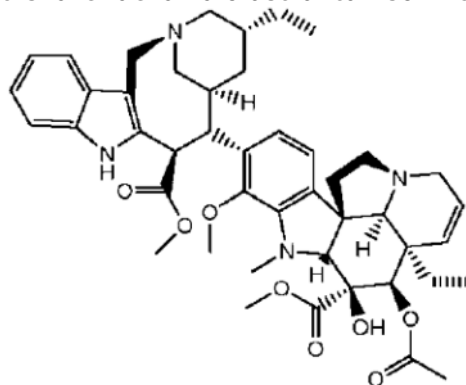
å virke som potente HER-2 inhibitorer. Se f.eks. US patentnr. 6,288,082 og 6,297,258 og US patentsøknad, publikasjonsnr. 2007/0104721.

Disse forbindelsene og deres fremstilling er beskrevet i detalj i US patentsøknad, publikasjonsnr. 2005/0059678. For hensiktsmessighets skyld benyttes "en HKI-272-forbindelse" gjennom foreliggende beskrivelse. Imidlertid kan en hvilken som helst forbindelse av strukturen(e) angitt ovenfor anvendes i stedet for HKI-272 i kombinasjonene beskrevet i detalj nedenfor.

HKI-272, andre HKI-272-forbindelser og fremgangsmåter for fremstilling og formulering av disse er beskrevet. Se f.eks. US patentsøknad, publikasjonsnr. 2005/0059678 og US patentnr. 6,002,008. Fremgangsmåtene beskrevet i disse dokumentene kan også anvendes for å fremstille de substituerte 3-kinolinforbindelsene anvendt heri. I tillegg til fremgangsmåtene beskrevet i disse dokumentene beskriver internasjonale patentpublikasjoner nr. WO-96/33978 og WO-96/33980 fremgangsmåter som er nyttige for fremstillingen av disse HKI-272-forbindelsene. Selv om disse fremgangsmåtene beskriver fremstillingen av visse kinazoliner er de også anvendelige for fremstillingen av tilsvarende substituerte 3-cyanokinoliner.

Slik betegnelsen her anvendes betyr "en vinorelbinforbindelse" vinorelbin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som har bred antitumoraktivitet og som virker ved mikrotubuloppbrytning. Se Widakowich et al., Anticancer Agents Med. Chem., 8(5):488-496 (June 2008) og Wissner et al., Arch. Pharm. (Weinheim), (May 20, 2008 e-publikasjon). Betegnelsen innbefatter den nøytrale Vinorelbinforbindelsen, dvs. 4-(acetyloksy)-6,7-didehydro-15-((2R,6R,8S)-4-etyl-1,3,6,7,8,9-heksohydro-8-(metoksykarbonyl)-2,6-metano-2H-azecino(4,3-b)indol-8-yl)-3-hydroksy-16-metoksyl-1-metyl, metylester, (2β, 3β, 4β, 5α, 12R, 19α)-aspidospermidin-3-karboksytsyre (vinorelbin; handelsnavn: Navelbine). Vinorelbin og dets farmasøytisk akseptable salter er tilgjengelig fra kommersielle leverandører innbefattende Adventrx/SD Pharmaceuticals (SDP-012®) legemiddel), Hana (ALOCREST®) legemiddel), og Inex Pharmaceuticals Corp. (INX-0125™ legemiddel), og andre vinorelbinforbindelser, innbefattende de som er diskutert i US patentnr. 7,235,564. I en utførelsesform innbefatter en vinorelbinforbindelse en forbindelse med en strukturell likhet med vinorelbinforbindelses-strukturen nedenfor, for eksempel forbindelser med en

tilsvarende alkaloidstruktur som er modifisert for å fremme terapeutisk fordel.



5 Fremstillingen av vinorelbineforbindelser er beskrevet av Langlois et al., i J. Am. Chem. Soc. 98:7017-7024 (1976); og av Mangeney et al., i Tetrahedron, 35:2175-2179 (1979).

10 HKI-272 og vinorelbineforbindelsene og tilsvarende farmasøytisk akseptable salter eller estere derav innbefatter isomerer enten individuelt eller som en blanding, så som enantiomerer, diastereomerer og posisjonelle isomerer.

15 "Farmasøytisk akseptable salter og estere" refererer til salter og estere som er farmasøytisk akseptable og har de ønskede farmakologiske egenskapene. Slike salter innbefatter f.eks. salter som kan dannes når sure protoner som er til stede i forbindelsene er i stand til å reagere med uorganiske eller organiske baser. Egnede uorganiske salter innbefatter for eksempel de som dannes med
20 alkalimetaller eller jordalkalimetaller, for eksempel natrium og kalium, magnesium, kalsium og aluminium. Egnede organiske salter innbefatter for eksempel de dannet med organiske baser så som aminbasene, f.eks. etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglukamin og liknende. Farmasøytisk akseptable salter kan også innbefatte syreaddisjonsalter dannet fra reaksjonen av basiske enheter, så som aminer, i utgangsforbindelsen med uorganiske syrer (f.eks. saltsyre og hydrobromsyre) og organiske syrer (f.eks. eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre og alkan -og arensulfonsyrer, så som
25 metansulfonsyre og benzensulfonsyre).

30 Farmasøytisk akseptable estere innbefatter estere dannet fra karboksy-, sulfonyloksy- og fosfonoksygrupper til stede i forbindelsene ifølge oppfinnelsen, f.eks., C₁₋₆ alkylestere. Når det er to sure grupper til stede kan et farmasøytisk akseptabelt salt eller ester være et monosyre-mono-salt eller ester eller et di-

salt eller ester; og tilsvarende hvor det er flere enn to sure grupper til stede kan noen av, eller alle, slike grupper være saltdannet eller forestret. Forbindelser anvendt heri kan være til stede i ikke-saltdannet eller uforestret form, eller i saltdannet og/eller forestret form, og navngivingen av slike forbindelser er ment å innbefatte både den opprinnelige (ikke-saltdannede og uforestrede) forbindelsen og dens farmasøytisk akseptable salter og estere. Videre kan en eller flere forbindelser anvendt heri være til stede i mer enn en stereoisomer form, og navngivingen av slike forbindelser er ment å omfatte alle enkle stereoisomerer og alle blandinger (enten racemiske eller på annen måte) av slike stereoisomerer.

Farmasøytisk akseptable salter av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene med en sur enhet kan være dannet fra organiske og uorganiske baser innbefattende for eksempel salter med alkalimetaller eller jordalkalimetaller så som natrium, kalium, litium, kalsium eller magnesium eller organiske baser og N-tetraalkylammoniumsalter så som N-tetrabutylammoniumsalter.

Når tilsvarende en eller flere forbindelser anvendt heri inneholder en basisk enhet kan salter dannes fra organiske og uorganiske syrer. For eksempel kan salter dannes fra syrer så som eddiksyre, propionsyre, melkesyre, sitronsyre, vinsyre, ravsyre, fumarsyre, maleinsyre, malonsyre, mandelsyre, eplesyre, ftalsyre, saltsyre, hydrobromsyre, fosforsyre, salpetersyre, svovelsyre, metansulfonsyre, naftalensulfonsyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre og tilsvarende kjente akseptable syrer når en forbindelse ifølge oppfinnelsen inneholder en basisk funksjonell gruppe. Andre egnede eksempler på farmasøytisk akseptable salter innbefatter, men er ikke begrenset til, sulfat; citrat, acetat; oksalat; klorid; bromid; iodid; nitrat; bisulfat; fosfat; surt fosfat; isonikotinat; laktat; salicylat; surt citrat; tartrat; oleat; tannat; pantotenat; bitartrat; askorbat; suksinat; maleat; gentisinat; fumarat; glukonat; glukaronat; sakkarat; format; benzoat; glutamat; metansulfonat; etansulfonat; benzensulfonat; p-toluensulfonat; pamoat (dvs. 1,1'-metylen-bis-(2-hydroksy-3-naftoat)); og salter av fettsyrer, så som kaproat, laurat, myristat, palmitat, stearat, oleat, linoleat og linolenatsalter. I en utførelsesform er vinorelbinforbindelsen Vinorelbintartrat.

Forbindelsene kan også anvendes i form av estere, karbamater og andre konvensjonelle esterformer, også betegnet som prodrugformer heri, som når de

administreres i slik form overføres til den aktive enheten *in-vivo*. Eksempelvis esterformer av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter, men er ikke begrenset til, rettkjedede alkylestere som har fra 1 til 6 karbonatomer eller alkylgrupper med forgrenet kjede inneholdende 1 til 6 karbonatomer, 5 innbefattende metyl, etyl, propyl, butyl, 2-metylpropyl og 1,1-dimetyletyl estere, cykloalkylestere, alkylarylestere, benzylestere og lignende.

Følgelig tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning og inneholder effektive mengder av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene i kombinasjon eller assosiasjon 10 med en eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Egnede eksempler på farmasøytiske bærere anvendt heri innbefatter, men er ikke begrenset til, eksipienter, fortynningsmidler, fyllstoffer, sprengmidler, smøremidler og andre midler og kan fungere som en bærer. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel eksipient" betyr en eksipient som er nyttig ved fremstillingen av en farmasøytisk 15 sammensetning som er generelt sikker, ikke-toksisk og ønskelig, og innbefatter eksipienter som er akseptable for veterinærmedisinsk, så vel som for human farmasøytisk, anvendelse. Slike eksipienter kan være faste, flytende, halvfast eller, i tilfelle av en aerosolsammensetning, gassformige. Farmasøytiske sammensetninger fremstilles i samsvar med aksepterte farmasøytiske 20 prosedyrer, så som beskrevet i Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17de utgave, red. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985). Farmasøytisk akseptable bærere er de som er kompatible med de andre bestanddelene i formuleringen og biologisk akseptable. Egnede farmasøytisk akseptable eksipienter eller bærere for en tablett- eller kaplettformulering 25 innbefatter for eksempel eksipienter eller bærere for en tablett- eller kaplettformulering, for eksempel inerte eksipienter, så som laktose, natriumkarbonat, kalsiumfosfat eller kalsiumkarbonat, granulerings- og desintegrerende midler så som maisstivelse eller alginsyre; bindemidler så som gelatin eller stivelse, smøremidler så som magnesiumstearat, stearinsyre eller 30 talk; konserveringsmidler så som etyl- eller propyl 4-hydroksybenzoat, og anti-oksideranter, så som askorbinsyre. Tablett- eller kaplettformuleringer kan være ubelagte eller belagte enten for å modifisere deres desintegrering og den etterfølgende absorpsjonen av den aktive bestanddelen i gastrointestinalkanalen, eller for å forbedre deres stabilitet og/eller utseende, ved anvendelse av 35 konvensjonelle beleggsmidler og fremgangsmåter som er velkjente innen teknikken. I en utførelsesform er vekten av tablettene minst omkring 20, 30, 40, 50, 60, eller 70 mg.

Valgfrie komponenter av kurene

Kurene som her er beskrevet kan også omfatte administreringen av andre midler. Kuren kan for eksempel videre innbefatte administrering av et taksan, for eksempel docetaxel og paclitaxel [*for eksempel*, en suspensjon av paclitaxel bundet til albumin-nanopartikler, som er tilgjengelig som ABRAXANE® reagensen]. Paclitaxel kan også administreres på en ukentlig basis ved doser på 60-100 mg/m² administrert i løpet av 1 time, ukentlig, eller 2-3 ukentlige doser etterfulgt av en hvileuke. I en utførelsesform administreres paclitaxel intravenøst over 3 timer ved en dose på 175 mg/m², eventuelt etterfulgt av cisplatin ved en dose på 75 mg/m²; eller paclitaxel administrert intravenøst over 24 timer ved en dose på 135 mg/m², eventuelt etterfulgt av cisplatin ved en dose på 75 mg/m². I pasienter som tidligere er behandlet med terapi for carcinom kan paclitaxel injiseres ved flere doser og tidsplaner. Imidlertid er den optimale kuren enda ikke klarlagt. Den anbefalte kuren er paclitaxel 135 mg/m² eller 175 mg/m² administrert intravenøst over 3 timer hver 3 uke. Disse dosene kan endres ved behov eller etter ønske.

Andre aktive midler kan innbefattes i en kombinasjon med en HKI-272-forbindelse og vinorelbinforbindelse og omfatter, f.eks. kjemoterapeutiske midler, så som alkyliserende midler eller mTOR inhibitorer (rapamycin og derivater derav); hormonelle midler (*f.eks.* estramustin, tamoxifen, toremifen, anastrozol, eller letrozol); antibiotiske midler (*f.eks.* plicamycin, bleomycin, mitoxantron, idarubicin, dactinomycin, mitomycin, eller daunorubicin); andre antimitotiske midler (*f.eks.*, vinblastin vincristin, teniposid); topoisomeraseinhibitorer (*f.eks.* topotecan, irinotecan, etoposid eller doxorubicin, *f.eks.* CAELYX™ eller DOXIL® reagenser, pegylert liposomalt doxorubicin hydroklorid); og andre midler (*f.eks.* hydroksyurea, altretamin, rituximab, paclitaxel, docetaxel, L-asparaginase eller gemtuzumab ozogarnicin); biokjemisk modulerende midler, imatib, EGFR inhibitorer så som EKB-569 eller andre multi-kinaseinhibitorer, *f.eks.* de som målretter serin/treonin og reseptor tyrosinkinaser i både tumorcelle og vaskulatur, eller immunomodulatorer (*f.eks.* interferoner, IL-2, eller BCG). Eksempler på egnede interferoner innbefatter interferon α, interferon β, interferon γ og blandinger derav.

Hensiktsmessig kan kombinasjonen av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen videre kombineres med antineoplastiske alkyliserende

midler, f.eks. de som er beskrevet i US patentsøknad, publikasjonsnr. 2002-0198137. Antineoplastiske alkyliserende midler er grovt klassifisert, i henhold til deres struktur og reaktive enhet, i flere kategorier som omfatter

5 nitrogensenneper, så som MUSTARGEN® legemiddel (mecloretamin),
 cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan og klorambucil; azidiner og epoksider, så som tiotepa, mitomycin C, dianhydrogalactiol, og dibromodulcitol; alkylsulfonater, så som busulfan; nitrosoureaer, så som biskloretylnitrosourea (BCNU), cykloheksylkloretylnitrosourea (CCNU), og metylcykloheksylkloretylnitrosourea (MeCCNU);
 10 hydrazin- og triazinderivater, så som procarbazin, dacarbazin og temozolomid; streptazoin, melfalan, klorambucil, carmustin, metkloreteamin, lomustin) og platinaforbindelser. Platinaforbindelser er platinaholdige midler som fortrinnsvis reagerer ved N7 stillingen av guanin- og adeninrester for å danne en rekke monofunksjonelle og bifunksjonelle addukter. (Johnson S W, Stevenson J P, O'Dwyer P J. Cisplatin and Its Analogues. I Cancer Principles & Practice of
 15 Oncology 6te utgave, red. DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001, p. 378.) Disse forbindelsene innbefatter cisplatin, carboplatin, platina IV forbindelser og flerkjernede platinakomplekser. Representative eksempler på alkyliserende midler innbefatter mecloretamin (injiserbart; MUSTARGEN® legemiddel), cyklofosfamid (injiserbart;
 20 cyklofosfamid, lyofilisert CYTOXAN® legemiddel eller NEOSAR® legemiddel; orale tabletter cyklofosfamid eller CYTOXAN® legemiddel), ifosfamid (injiserbar; IFEX), melfalan (injiserbart, ALKERAN® legemiddel; og orale tabletter, ALKERAN® legemiddel), klorambucil (orale tabletter, LEUKERAN® legemiddel), tiotepa (injiserbart, tiotepa eller THIOPLEX® legemiddel), mitomycin (injiserbart, mitomycin eller MUTAMYCIN® legemiddel), busulfan (injiserbart, BUSULFEX®
 25 legemiddel; orale tabletter, MYLERAN® legemiddel), lomustin (orale kapsler; CEENU), carmustin (intrakranielt implantat, GLIADEL); injiserbart (BICNU), procarbazin (orale kapsler, MATULANE® legemiddel), temozolomid (orale kapsler, TEMODAR® legemiddel), cisplatin (injiserbart, cisplatin, PLATINOL® legemiddel eller PLATINOL®-AQ), carboplatin (injiserbart PARAPLATIN®
 30 legemiddel) og oxaliplatin (ELOXATIN® legemiddel).

En kombinasjon beskrevet heri kan videre innbefatte en antineoplastisk antimetabolitt, som beskrevet i US patentsøknad, publikasjonsnr. 2005/0187184
 35 eller 2002/0183239. Som anvendt heri betyr betegnelsen "antimetabolitt" et stoff som er strukturelt lignende et kritisk naturlig intermediat (metabolitt) i en biokjemisk reaksjonsvei som fører til DNA eller RNA syntese som anvendes av

verten i denne reaksjonsveien, men virker til å inhibere fullførelsen av denne reaksjonsveien (*dvs.* syntese av DNA eller RNA). Nærmere bestemt fungerer antimetabolitter typisk ved (1) å konkurrere med metabolitter om det katalytiske eller regulatoriske setet av et nøkkelenzym i DNA eller RNA syntese, eller (2)

5 substituerer for en metabolitt som normalt inkorporeres i DNA eller RNA, og derved produsere et DNA eller RNA som ikke kan støtte replikering. Hovedkategorier av antimetabolitter innbefatter (1) folinsyreanaloger, som er inhibitorer av dihydrorolatreduktase (DHFR); (2) purinanaloger, som etterligner de naturlige purinene (adenin eller guanin) men som er strukturelt forskjellige

10 slik at de kompetitivt eller irreversibelt inhiberer nukleær prosessering av DNA eller RNA; og (3) pyrimidinanaloger, som etterligner de naturlige pyrimidinene (cytosin, tymidin, og uracil), men som er strukturelt forskjellige slik at de kompetitivt eller irreversibelt inhiberer nukleær prosessering av DNA eller RNA. Representative eksempler på antimetabolitter innbefatter, uten begrensning, 5-

15 Fluorouracil (5-FU; 5-fluor-2,4(1H,3H)-pyrimidindion; topisk krem, FLUOROPLEX® eller EFUDEX® legemidler; topisk løsning, FLUOROPLEX® eller EFUDEX® legemidler; injiserbare, ADRUCIL® legemiddel eller flurouracil), floxuradine (2'-deoksy-5-fluoruridin; injiserbar, FUDR eller floksuradin, tioguanin (2-amino-1,7-dihydro-6-H-purin-6-tion (orale tabletter, tioguanin), cytarabin (4-

20 amino-1-(β)-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinon; liposomale injiserbare, DEPOCYT® reagens; flytende injiserbar, cytarabin eller CYTOSAR-U® legemiddel), fludarabin (9-H-Purin-6-amin,2-fluor-9-(5-O-fosfono-(β)-D-arabinofuranosyl; flytende injiserbar, FLUDARA), 6-Merkaptopurin (1,7-dihydro-6H-purin-6-tion; orale tabletter, PURINETHOL), metotreksat (MTX; N-[4-[(2,4-

25 diamino-6-pteridiny]metyl]metyl amino]benzoyl]-L-glutaminsyre; flytende injiserbar, metotreksatnatrium eller FOLEX; orale tabletter, metotreksatnatrium), gemcitabin (2'-deoksy-2',2'-difluorcytidin monohydroklorid ((β)-isomer); flytende injiserbar, GEMZAR), capecitabin (5'-deoksy-5-fluor-N-[(pentyloksy)karbonyl]-cytidin; orale tabletter, XELODA), pentostatin ((R)-3-(2-

30 deoksy-(beta)-D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,9-tetrahydroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol; flytende injiserbar, NIPENT), trimetreksat (2,4-diamino-5-metyl-6-[(3,4,5-trimetoksyanilino)metyl]kinazolin mono-D-glukuronat; flytende injiserbar, NEUTREXIN), cladribin (2-klor-6-amino-9-(2-deoksy-(β)-D-erythropento-furanosyl) purin; flytende injiserbart, LEUSTATIN).

35 Betegnelsen "biokjemisk modulerende middel" er velkjent og forstått av fagmannen som et aktivt middel gitt som et supplement til anti-cancerterapi,

som tjener til å potensierte dens antineoplastiske aktivitet, så vel som å motvirke bivirkningene av det aktive midlet, f.eks. en antimetabolitt. Leukovorin og levofolinat anvendes typisk som biokjemisk modulerende midler for metotrexat og 5-FU terapi. Leukovorin (5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsyre) er kommersielt tilgjengelig som en injiserbar væske (leukovorinkalsium, eller WELLCOVORIN) og som orale tabletter (leukovorinkalsium). Levofolinat (farmakologisk aktiv isomer av 5-formyltetrahydrofolsyre) er kommersielt tilgjengelig som et injiserbart preparat inneholdende (ISOVORIN) eller som orale tabletter (ISOVORIN).

Ifølge nok et trekk innbefatter kombinasjonen videre en kinaseinhibitor. Spesielt ønskelige kinaseinhibitorer innbefatter multikinaseinhibitorer målrettet mot serin/treonin og reseptor tyrosinkinase i både tumorcellen og tumorvaskulaturen. Eksempler på egnede kinaseinhibitorer omfatter, uten begrensning, sorafenib (BAY 43-9006, kommersielt tilgjengelig som NEXAVAR), som har fått innvilget "Fast Track" status av FDA for metastatisk nyrecellecancer, zamestra (R115777, tipifamib), sunitinib (SUTENT), og andre forbindelser som målretter Ras/Raf/MEK og/eller MAP kinaser innbefattende, f.eks. avastin, ISIS 5132, og MEK inhibitorer så som C1-1040 eller PD 0325901. Alternativt kan kinaseinhibitoren administreres til pasienten før eller etter behandling med vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelse.

Kombinasjonen kan innbefatte et anti-diaremidde. Fagmannen vil lett være i stand til å velge et egnet anti-diaremidde for anvendelse heri, innbefattende, uten begrensning, loperamid eller difenoksylylathydroklorid og atropinsulfat. Alternativt kan anti-diaremidet administreres til pasienten før eller etter behandling med vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelsen.

Ifølge et ytterligere trekk inneholder kombinasjonen videre et antiemetisk midde. Eksempler på antiemetiske midler omfatter, uten begrensning, metoklopramid, Dolasetron, Granisetron, Ondansetron, Tropisetron og Palonosetron, blant andre. Alternativt kan det antiemetiske midlet administreres til pasienten før eller etter behandling med vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelsen.

Ifølge nok et trekk inneholder kombinasjonen også et antihistamin. Eksempler på antihistaminer innbefatter, uten begrensning, Cyklizin, Difenhydramin, Dimenhydrinat (Gravol), Meklizin, Prometazin (Pentazine, Phenergan, Promacol),

eller Hydroksyzin, blant andre. Alternativt kan antihistaminet administreres til pasienten før eller etter behandling med vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelsen.

5 Kombinasjonen kan innbefatte en vekstfaktor for å forhindre og/eller behandle neutropeni. Slike vekstfaktorer kan lett velges av fagmannen i henhold til praksisretningslinjene fra American Society of Clinical Oncology (ASCO; 2006). Alternativt kan vekstfaktoren administreres til pasienten før eller etter behandling med vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelsen.

10

Administrering av sammensetningene/kombinasjonene

15 Som anvendt her refererer betegnelsen "effektiv mengde " eller "farmasøytisk effektiv mengde " til mengden av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som fremkaller den biologiske eller medisinske responsen i et vev, system, dyr, individ eller menneske som tilstrebes av en forsker, veterinær, medisinsk lege eller annen kliniker, som innbefatter en eller flere av følgende: (1) forebyggelse av sykdommen; f.eks. forebyggelse av en sykdom, lidelse eller tilstand i et individ som kan være disponert for sykdommen, lidelsen eller tilstanden, men
20 som fremdeles ikke viser patologien eller symptomatologien av sykdommen; (2) inhibering av sykdommen; f.eks. inhibering av en sykdom, lidelse eller tilstand i et individ som opplever eller viser patologien eller symptomatologien av sykdommen, lidelsen eller tilstanden (dvs. stoppe eller forsinke videre utvikling av patologien eller symptomatologien); og (3) mildne sykdommen; f.eks. mildne
25 en sykdom, lidelse eller tilstand i et individ som opplever eller viser patologien eller symptomatologien av sykdommen, lidelsen eller tilstanden (dvs. reversere patologien og/eller symptomatologien). For eksempel er en "effektiv mengde", når administrert til et individ for å behandle cancer tilstrekkelig til å inhibere, forsinke, redusere eller eliminere tumorvekst i et objekt som har cancer.

30

Anvendelse av en kombinasjon av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen omfatter også anvendelsen av kombinasjoner hvori hvert av midlene i ett eller begge midler anvendes ved subterapeutisk effektive doseringer. Subterapeutisk effektive doseringer kan lett bestemmes av
35 fagmannen, i lys av den foreliggende læren. I en utførelsesform er den subterapeutisk effektive doseringen en dose som er effektiv ved en lavere dosering når den anvendes i kombinasjonskuren beskrevet heri, sammenlignet

med doseringen som er effektiv når den anvendes alene. Også innbefattet er ett eller flere av de terapeutiske midlene i foreliggende kombinasjoner for anvendelse i en supraterapeutisk mengde, dvs. ved en høyere dosering i kombinasjonen enn når det anvendes alene. I denne utførelsesformen kan de(t)

5 aktive midlet/midlene anvendes i en terapeutisk eller subterapeutisk mengde.

Betegnelsen "behandlende" eller "behandling" refererer til et hvilket som helst indisium på suksess med å forbedre en skade, patologi eller tilstand, innbefattende en hvilken som helst objektiv eller subjektiv parameter så som

10 bekjempelse, remisjon, reduksjon av symptomer eller det å gjøre skaden, patologien, eller tilstanden mer tolererbar for pasienten, redusere hastigheten for degenerering eller svekkelse; det å gjøre slutt punktet for degenerering mindre invalidiserende eller å forbedre objektets fysiske og mentale velvære. Behandlingen eller lettelsen av symptomer kan være basert på objektive eller

15 subjektive parametre; innbefattende resultatene av en fysisk undersøkelse, neurologisk undersøkelse og/eller psykiatrisk vurdering. Følgelig innbefatter betegnelsen "behandling" administreringen av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene til et objekt for å forhindre, å forsinke, å forminske eller stoppe eller å inhibere utviklingen av symptomene eller lidelsene assosiert med

20 cancer, innbefattende tumorvekst assosiert med cancer. En erfaren lege vil vite hvordan man skal anvende standardmetoder for å bestemme om en pasient lider av en sykdom assosiert med cancer ved å undersøke pasienten og bestemme om pasienten lider av cancer.

Slik betegnelsen her benyttes betyr betegnelsen "tilveiebringe" med hensyn til å tilveiebringe en HKI-272-forbindelse og en vinorelbinforbindelse, enten direkte administrering av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen, eller administrering av et promedikament, derivat eller en analog som vil danne en effektiv mengde av HKI-272-forbindelsen og/eller vinorelbinforbindelsen inne i

30 legemet.

Oppfinnelsen omfatter derfor administrering av en HKI-272-forbindelse og vinorelbinforbindelse til en pasient for behandlingen av en neoplasi i en pasient. I en utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen adskilt fra

35 vinorelbinforbindelsen. I en ytterligere utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen før vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen etter vinorelbinforbindelsen. I nok en annen utførelsesform

administreres HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen ved samme tid, men separert fra hverandre. I en utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen sammen som et kombinert preparat.

5 I en utførelsesform inneholder et produkt en HKI-272-forbindelse og vinorelbinforbindelse som et kombinert preparat for samtidig, separat eller trinnvis anvendelse for behandling av en neoplasi i et pattedyr som har behov for dette. I en utførelsesform blir HKI-272-forbindelsen formulert separert fra vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform inneholder et produkt HKI-
10 272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen som et kombinert preparat for samtidig, separat eller trinnvis anvendelse i en neoplasi i et pattedyr som har behov for dette.

I en utførelsesform inneholder en farmasøytisk pakke et forløp for behandling av
15 en neoplasi for ett individuelt pattedyr, hvor pakken inneholder enheter av en HKI-272-forbindelse i enhetsdoseform og enheter av en vinorelbinforbindelse i enhetsdoseform. I en annen utførelsesform inneholder en farmasøytisk pakke et behandlingsforløp for behandling av en neoplasi for ett individuelt pattedyr, hvor pakken inneholder enheter av en HKI-272-forbindelse i enhetsdoseform og
20 enheter av en vinorelbinforbindelse i enhetsdoseform. I nok en annen utførelsesform inneholder en farmasøytisk pakke som beskrevet heri et behandlingsforløp for behandling av metastatisk brystcancer for ett individuelt pattedyr.

25 Administrering av de individuelle komponentene eller en sammensetning inneholdende to eller flere av de individuelle komponentene kan følge en hvilken som helst egnet administreringsrute. Slike ruter kan for eksempel velges fra oral, intravenøs (i.v.), respiratorisk (f.eks. nasal eller intrabronkial), infusjon, parenteral (bortsett fra i.v., så som intralesjonale, intraperitoneale og subkutane
30 injeksjoner), intraperitoneal, transdermal (innbefattende all administrering over overflaten av legemet og de indre foringene av kroppspassasjer innbefattende epitel- og slimhinnevev), og vaginalt (innbefattende intrauterin administrering). Andre administrasjonsruter er også tenkelige og innbefatter, uten begrensning, liposomformidlet administrering, topisk, nasal, sublingual, intratekal, okular eller
35 otisk avlevering, implantat, rektalt eller intranasalt.

- Selv om komponentene kan avleveres via den samme ruten, kan et produkt eller en pakke beskrevet heri inneholde en vinorelbinforbindelse for avlevering ved en annen rute enn den for en HKI-272-forbindelse, f.eks. kan en eller flere av
- 5 komponentene avleveres oralt, mens en eller flere av de andre administreres intravenøst. I en utførelsesform blir HKI-272-forbindelsen fremstilt for oral avlevering og vinorelbinforbindelsen fremstilles for intravenøs avlevering. I en annen utførelsesform fremstilles både HKI-272 og vinorelbinforbindelsene for intravenøs avlevering. I nok en annen utførelsesform fremstilles både HKI-272
- 10 og vinorelbinforbindelsene for oral avlevering. Eventuelt kan andre aktive komponenter avleveres ved de samme som, eller forskjellige, ruter i forhold til HKI-272 og/eller vinorelbinforbindelsene. Andre variasjoner vil være åpenbare for fagmannen.
- 15 I nok en annen utførelsesform administreres forbindelsene eller komponentene av den terapeutiske kuren en gang ukentlig. I visse situasjoner kan dosering med HKI-272-forbindelsen forsinkes eller avbrytes for en kort periode (f.eks. 1, 2 eller tre uker) under behandlingsforløpet. En slik forsinkelse eller et slikt avbrudd kan finne sted en gang, eller mer, under behandlingsforløpet. Den
- 20 effektive mengden er kjent for fagmannen, den vil også avhenge av formen av HKI-272-forbindelsen. Fagmannen vil rutinemessig kunne utføre empiriske aktivitetstester for å bestemme bioaktiviten av HKI-272-forbindelsen i bioanalyser og derved bestemme en egnet dosering for administrering.
- 25 HKI-272 og vinorelbinforbindelsene og andre eventuelle forbindelser anvendt i kombinasjonene og produktene beskrevet her kan formuleres på en hvilken som helst hensiktsmessig måte. Imidlertid kan mengdene av hver forbindelse i enhetsdosen variere i stor grad avhengig av typen sammensetning, kuren, størrelsen av en enhetsdose, typen hjelpestoffer, og andre faktorer som er
- 30 velkjent for den gjennomsnittelige fagmannen. I en utførelsesform kan enhetsdosen inneholde f.eks. 0,000001 vekt-% (% vekt) til 10 vekt-% av en hvilken som helst forbindelse. I en annen utførelsesform kan enhetsdosen inneholde ca. 0,00001 vekt-% til 1 vekt-%, idet resten utgjøres av hjelpestoffet eller hjelpestoffene.
- 35 Sammensetningene beskrevet heri kan være i en form egnet for oral administrering, f.eks. tablett, kaplett, kapsel, bukale former, trokéer, pastiller og

- orale væsker, suspensjoner eller løsninger; parenteral injeksjon (innbefattende intravenøs, subkutan, intramuskulær, intravaskulær eller infusjon), f.eks. som en steril løsning, suspensjon eller emulsjon; topisk administrering, f.eks. en salve eller krem; rektal administrering, f.eks. et suppositorium; eller
- 5 administreringsruten kan være ved direkte injeksjon i tumoren eller ved regional avlevering eller ved lokal avlevering. I andre utførelsesformer kan en eller begge komponenter av kombinasjonsbehandlingen avleveres endoskopisk, intratrakealt, intralesjonalt, perkutant, intravenøst, subkutant, intraperitonealt eller intratumoralt. Generelt kan sammensetningene beskrevet heri fremstilles
- 10 på konvensjonell måte ved anvendelse av konvensjonelle hjelpestoffer eller bærere som er velkjente innen teknikken. Farmasøytiske sammensetninger for oral anvendelse kan også være i form av harde gelatinkapsler hvori den aktive bestanddelen er blandet med et inert, fast hjelpestoff, f.eks. kalsiumkarbonat, kalsiumfosfat eller kaolin, eller som myke gelatinkapsler hvori den aktive
- 15 bestanddelen er blandet med vann eller en olje, så som peanøttolje, flytende parafin eller olivenolje. I nok en utførelsesform blir en eller begge av nevnte vinorelbiforbindelse og nevnte HKI-272-forbindelse avlevert oralt til nevnte objekt.
- 20 Kapsler kan inneholde blandinger av de(n) aktive forbindelsen(e) med inerte fyllstoffer og/eller fortynningsmidler så som farmasøytisk akseptable stivelser (f.eks. mais-, potet eller tapiokastivelse), sukkere, kunstige søtningsmidler, pulveriserte celluloser, så som krystallinske og mikrokrySTALLINSKE celluloser mel, gelatiner, gummier, etc.
- 25 Nyttige tablett- eller kaplettformuleringer kan fremstilles ved konvensjonelle kompresjons-, våtgranulerings- eller tørrgranuleringsfremgangsmåter og under anvendelse av farmasøytisk akseptable fortynningsmidler, bindemidler, smøremidler, sprengmidler, overflatemodifiserende midler (innbefattende
- 30 surfaktanter), suspenderende eller stabiliserende midler, innbefattende, men ikke begrenset til, magnesiumstearat, stearinsyre, talk, natriumlaurylsulfat, mikrokrySTALLINSK cellulose, karboksymetylcellulosekalsium, polyvinylpyrrolidon, gelatin, algininsyre, akasiegummi, xantangummi, natriumcitrat, komplekse silikater, kalsiumkarbonat, glysin, dekstrin, sukrose, sorbitol, dikalsiumfosfat,
- 35 kalsiumsulfat, laktose, kaolin, mannitol, natriumklorid, talk, tørre stivelser og pulverisert sukker. Foretrukne overflatemodifiserende midler innbefatter ikke-ioniske og anioniske overflatemodifiserende midler. Representative eksempler på

overflatemodifiserende midler omfatter, men er ikke begrenset til, poloksamer 188, benzalkoniumklorid, kalsiumstearat, cetostearylalkohol, cetomakrogol emulgerende voks, sorbitanestere, kolloidalt silisiumdioksid, fosfater, natriumdodecylsulfat, magnesiumaluminumsilikat og trietanolamin.

5

Orale formuleringer heri, f.eks. tabletter, kapletter eller kapsler beskrevet ovenfor, kan anvende standard forsinkelse- eller tidsfrigivesesformuleringer for å endre absorpsjonen av de(n) aktive forbindelsen(e). Den orale formuleringen kan også bestå av administrering av den aktive bestanddelen i vann eller en fruktjuice, inneholdende egnede oppløseliggjørende midler eller emulgerende midler etter behov.

10

I noen tilfeller kan det være ønskelig å administrere forbindelsene direkte i luftveiene i form av en aerosol.

15

De farmasøytiske formene egnede for injeksjonsanvendelse innbefatter sterile vandige løsninger eller dispersjoner og sterile pulvere for ekstemporær fremstilling av sterile injiserbare preparater, løsninger eller dispersjoner. I alle tilfeller må formen være steril og må være fluid i den grad at den lett kan anbringes i sprøyter. Den må være stabil under betingelsene for fremstilling og lagring og må beskyttes mot den kontaminerende virkningen av mikroorganismer, så som bakterier og sopp. Bæreren kan være et løsningsmiddel eller dispersjonsmedium inneholdende f.eks. vann, etanol, polyol (f.eks. glycerol, propylenglykol og flytende polyetylglykol), egnede blandinger derav og vegetabiliske oljer. Foretrukne injiserbare formuleringer inneholdende vinorelbin er beskrevet innen teknikken. I en utførelsesform kan forbindelsene administreres parenteralt eller intraperitonealt. Løsninger eller suspensjoner av disse aktive forbindelsene som en fri base eller farmakologisk akseptabelt salt kan fremstilles i vann, hensiktsmessig blandet med en surfaktant så som hydroksypropylcellulose. Dispersjoner kan også fremstilles i glycerol, flytende polyetylglykoler og blandinger derav i oljer. Under vanlige betingelser for lagring og anvendelse kan disse preparatene inneholde et konserveringsmiddel for å forhindre veksten av mikroorganismer. I en utførelsesform avleveres en eller begge av vinorelbin og HKI-272-forbindelsene intravenøst.

20

25

30

35

For anvendelse heri omfatter transdermal administrering alle administreringer over kroppsoverflaten og den indre foringen av kroppspassasjer innbefattende

epitel og slimhinnevev. Slike administreringer kan utføres ved å anvende de foreliggende forbindelsene, eller farmasøytisk akseptable salter derav, i lotion, kremer, skum, plastery, suspensjoner, oppløsninger og suppositorier (rektale og vaginale). Transdermal administrering kan oppnås ved anvendelse av et

5 transdermalt plaster inneholdende den aktive forbindelsen og bærer som er inert overfor den aktive forbindelsen, er ikke-toksisk for huden, og tillater avlevering av midlet for systemisk absorpsjon i blodstrømmen via huden. Bæreren kan anta et antall former, så som kremer og salver, pastaer, geler og okklusive innretninger. Kremer og salver kan være viskøse væsker eller halvfaste

10 emulsjoner av enten olje-i-vann eller vann-i-oljetypen. Pastaer bestående av absorptive pulvere dispergert i petroleum eller hydrofil petroleum inneholdende den aktive bestanddelen kan også være egnede. En rekke okklusive innretninger kan anvendes for å frigi den aktive bestanddelen i blodstrømmen, så som en semi-permeabel membran som dekker et reservoar inneholdende den aktive

15 bestanddelen med eller uten en bærer, eller en matriks inneholdende den aktive bestanddelen. Andre okklusive innretninger er kjente i litteraturen.

Suppositorieformuleringer kan fremstilles fra tradisjonelle materialer, innbefattende kakaosmør, med eller uten tilsetning av vokser for å endre suppositoriets smeltepunkt og glyserin. Vannoppløselige suppositoriebaser, så

20 som polyetylenglykoler av forskjellige molekylvekter kan også benyttes.

I en annen utførelsesform kan en eller begge av HKI-272 og vinorelbinforbindelsene avleveres ved anvendelsen av liposomer som smelter sammen med den cellulære membranen eller blir endocytosert, *dvs.* ved å

25 anvende ligander festet til liposomet, eller tilknyttet direkte til liposomet, eller festet direkte til oligonukleotidet, som binder til overflatemembran-proteinreseptorer av cellen hvilket resulterer i endocytose. Ved å anvende liposomer, spesielt hvor liposomoverflaten bærer ligander spesifikke for

30 målceller, eller på annen måte spesifikt rettes mot et spesifikt organ, kan man fokusere på avlevering av en eller flere forbindelser inn i målcellene *in vivo*. (Se f.eks., Al-Mullammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). I andre tilfeller kan det foretrukne preparatet av en eller flere av komponentene

35 være et lyofilisert pulver.

Innkapslende materialer kan også anvendes med en eller flere av forbindelsene

og betegnelsen "sammensetning" kan innbefatte den aktive bestanddelen i kombinasjon med et innkapslende materiale som en formulering, med eller uten bærer. For eksempel kan forbindelsene også avleveres som mikrosfærer for langsom frigivelse i legemet. I en utførelsesform kan mikrosfærene administreres via intradermal injeksjon av legemiddelholdige mikrosfærer som langsomt frigir subkutan (se Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; som bionedbrytbare og injiserbare gelformuleringer (se f.eks. Gao, Pharm. Res. 12:857-863, 1995); eller som mikrosfærer for oral administrering (se f.eks. Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Både transdermale og intradermale veier gir konstant avlevering i uker eller måneder. Pulverkapsler kan også anvendes i avleveringen av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks anti-aterosklerotiske medikamenter.

Doseringer av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen

Som typisk med onkologibehandlinger blir behandlingskurene nøye overvåket av den behandlende legen, basert på tallrike faktorer innbefattende graden av sykdommen, responsen på behandlingen, hvilke som helst av behandlingsrelaterte toksisiteter, alder og helse hos pasienten. Doseringsskurer ventes å variere avhengig av administreringsveien.

Doseringene og tidsintervallene beskrevet ovenfor kan varieres i henhold til den spesielle sykdomstilstanden og pasientens samlede tilstand. For eksempel kan det være nødvendig eller ønskelig å redusere de ovenfor nevnte dosene av komponentene av kombinasjonsbehandlingen for å redusere toksisitet. Doseringer og tidsintervaller kan også varieres dersom, i tillegg til en kombinasjon av en HKI-272-forbindelse og et vinorelbin, ett eller flere ytterligere kjemoterapeutiske midler anvendes. Tidsintervallene kan bestemmes av legen som behandler den spesielle pasienten på bakgrunn av dennes profesjonelle og faglige kunnskap.

For HKI-272-forbindelsen og/eller vinorelbinforbindelsen er det ønskelig at hver forbindelse av kombinasjonen er i formen av en enhetsdose. Betegnelsen "enhetsdose" eller "enhetsdoseform" som anvendt heri, beskriver en enkeltdoseform innbefattende, uten begrensning, tabletter, kapletter, kapsler, pulvere i poser eller flasker, saltvannsinfusjonssoser, som beskrevet ovenfor.

Enhetsdoseformer inneholder fra omkring 0,1 til omkring 300 mg av en HKI-272-forbindelse. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 5 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 50 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 75 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 100 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I enda en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 120 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 160 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 200 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I nok en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 240 til omkring 300 mg av HKI-272-forbindelsen. I nok en utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring minst ca. 120 mg. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen minst omkring 1 mg. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen minst omkring 240 mg.

HKI-272-forbindelsen kan administreres, f.eks. oralt, ved et doseområde på omkring 0,01 til 100 mg/kg. I en utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen ved et doseområde på omkring 0,1 til omkring 90 mg/kg. I en annen utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen ved et doseområde på omkring 1 til omkring 80 mg/kg. I en ytterligere utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen ved et doseområde på omkring 10 til omkring 70 mg/kg. I nok en annen utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen ved et doseområde på omkring 15 til omkring 60 mg/kg. I nok en ytterligere utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen ved et doseområde på omkring 20 til omkring 50 mg/kg. I nok en annen utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen ved et doseområde på omkring 30 til omkring 50 mg/kg. Fagmannen vil lett kunne utføre rutinemessige empiriske aktivitetstester og følgelig bestemme bioaktiviteten av forbindelsen og dermed bestemme hvilken dosering som skal administreres.

I en utførelsesform er den orale doseringen av HKI-272-forbindelsen minst omkring 700 mg/uke. I en annen utførelsesform er den orale doseringen av HKI-

- 272-forbindelsen omkring 800 mg/uke to minst til omkring 1700 mg/uke. I en annen utførelsesform er den orale doseringen av HKI-272-forbindelsen omkring 840 mg/uke til omkring 1680 mg/uke. I en annen utførelsesform er den orale doseringen av HKI-272-forbindelsen omkring 900 mg/uke til omkring 1600 mg/uke. I nok en ytterligere utførelsesform er den orale doseringen av HKI-272-forbindelsen omkring 1000 mg/uke til omkring 1500 mg/uke. I nok en annen utførelsesform er den orale doseringen av HKI-272-forbindelsen omkring 1100 mg/uke til omkring 1400 mg/uke. I nok en ytterligere utførelsesform er den orale doseringen av HKI-272-forbindelsen omkring 1200 mg/uke til omkring 1300 mg/uke. Nøyaktige doseringer bestemmes av den administrerende legen basert på erfaring med det individuelle objektet som skal behandles. Andre doseringskurer og variasjoner kan forutses, og bestemmes ved legens veiledning.
- Pasienten administreres ønskelig omkring 0,1 til omkring 50 mg/kg av vinorelbinforbindelsen. I en utførelsesform administreres pasienten omkring 1 til omkring 30 mg/kg av vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform administreres pasienten omkring 5 til omkring 25 mg/kg av vinorelbinforbindelsen. I en ytterligere utførelsesform administreres pasienten omkring 10 til omkring 20 mg/kg av vinorelbinforbindelsen. I nok en ytterligere utførelsesform administreres pasienten omkring 20 mg/kg av vinorelbinforbindelsen.
- Enhetsdoseformer inneholder omkring 0,1 til omkring 100 mg av en Vinorelbinforbindelse. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 1 til omkring 70 mg av vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 5 til omkring 500 mg av vinorelbinforbindelsen. I en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 10 til omkring 250 mg av vinorelbinforbindelsen. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 15 til omkring 100 mg av vinorelbinforbindelsen. I nok en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 20 til omkring 75 mg av vinorelbinforbindelsen. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 25 til omkring 50 mg av vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 30 til omkring 40 mg av vinorelbinforbindelsen. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring 240 til omkring 300 mg av vinorelbinforbindelsen. I

en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen omkring minst omkring 120 mg. I nok en ytterligere utførelsesform inneholder enhetsdoseformen minst omkring 160 mg. I en annen utførelsesform inneholder enhetsdoseformen minst omkring 240 mg.

5

I en utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringer av vinorelbinforbindelsen fra omkring 5 til omkring 25 mg/L. Den innledende infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen kan være mer eller mindre, som bestemt av den behandelende legen. I en utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen omkring 10 til omkring 20 mg/L. I nok en ytterligere utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen omkring 20 til omkring 25 mg/L. I nok en annen utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen minst omkring 10 mg/L. I en annen utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen minst omkring 15 mg/L. I nok en annen utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen minst omkring 20 mg/L. I nok en annen utførelsesform er i.v. infusjonsdoseringen av vinorelbinforbindelsen minst omkring 25 mg/L. Nøyaktige doseringer bestemmes av den administrerende legen basert på erfaring med det individuelle objektet som skal behandles. Andre doseringskurver og variasjoner kan forutses, og bestemmes ved legens veiledning. I en annen utførelsesform administreres vinorelbinforbindelsen ved i.v. infusjon eller oralt, fortrinnsvis i formen av tabletter eller kapsler.

10

15

20

25

30

35

Som beskrevet heri kan subterapeutisk effektive mengder av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen anvendes for å oppnå en terapeutisk effekt når de administreres i kombinasjon. I en utførelsesform tilveiebringes HKI-272-forbindelsen ved doseringer på 5 til 50% lavere når den tilveiebringes sammen med vinorelbinforbindelsen. I en annen utførelsesform tilveiebringes HKI-272-forbindelsen ved doseringer på 10 til 25% lavere når den tilveiebringes sammen med vinorelbinforbindelsen. I en ytterligere utførelsesform tilveiebringes HKI-272-forbindelsen ved doseringer på 15 til 20% lavere når den tilveiebringes sammen med vinorelbinforbindelsen. I en utførelsesform er en resulterende dosering av HKI-272-forbindelsen omkring 8 til 40 mg. I en annen utførelsesform er en resulterende dosering av HKI-272-forbindelsen omkring 8 to 30 mg. I en ytterligere utførelsesform er en resulterende dosering av HKI-272-forbindelsen omkring 8 til 25 mg. Subterapeutisk effektive mengder av HKI-

272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen ventes å redusere bivirkningene av behandlingen.

5 Alternativt anvendes ett eller flere av de aktive midlene beskrevet heri i en supratherapeutisk mengde, *dvs.* ved en høyere dosering i kombinasjonen enn om det ble anvendt alene. I denne utførelsesformen anvendes de(t) andre aktive midlet(midlene) i en terapeutisk eller subterapeutisk mengde.

Kur ved anvendelse av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen

10 Som anvendt heri kan komponentene av den terapeutiske "kombinerte" kuren, *dvs.* HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen administreres samtidig. Alternativt kan de to komponentene administreres på en tidsforskjøvet måte, *dvs.* idet HKI-272-forbindelsen gis ved en annen tid under forløpet av
15 kjemoterapi enn vinorelbinforbindelsen. Denne tidsforskjellen kan variere fra flere minutter, timer, dager, uker eller lengre mellom administreringen av de minst to midlene. Derfor betyr betegnelsen kombinasjon (eller kombinert) ikke nødvendigvis administrert ved samme tid eller som en samlet dose eller enkelt sammensetning, men at hver av komponentene administreres under en ønsket
20 behandlingsperiode. Midlene kan også administreres ved forskjellige veier. Som anvendt heri innbefatter "cyklus" i en utførelsesform 3 uker.

25 Disse kurene eller cyklene kan om ønsket gjentas eller alterneres. Andre doseringskurer og variasjoner kan forutses og bestemmes under legeveiledning. Kuren kan innbefatte "ikke-behandlings" trinn/besøk innbefattende screeningperioder og etterbehandlingsperioder. I en utførelsesform fortsetter kuren omkring 2 uker, minst omkring 6 uker, minst omkring 12 uker, minst omkring 24 uker, minst omkring 33 uker, minst omkring 40 uker, og minst
30 omkring 46 uker. Ytterligere screeningsuker og endelige overvåkningsuker kan også være innbefattet. For eksempel kan kuren innbefatte 4 uker med screening og 6 uker for endelig besøk.

35 Enkle doser og flere doser er omfattet. I en utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen bare en gang i behandlingen. I en annen utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen

- minst en gang over et tidsrom på 21 dager. I en ytterligere utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen minst to ganger over et tidsrom på 21 dager. I nok en annen utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen på dager 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, og/eller 21 av cyklusen. I en ytterligere utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen på dager 1 og 8 av cyklusen. I nok en ytterligere utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen minst en gang daglig. I nok en annen utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen HKI-272 på dag 1. Hensiktsmessig administreres HKI-272-forbindelsen på dag 1 dersom neoplasien er ikke-metastatisk. I en ytterligere utførelsesform administreres vinorelbin og/eller HKI-272-forbindelsen på dag 2 av nevnte kur. Hensiktsmessig administreres HKI-272-forbindelsen på dag 2 dersom neoplasien er metastatisk. I en ytterligere utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen oralt minst en gang pr. dag. I henhold til en annen utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen minst 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger daglig. I en ytterligere utførelsesform administreres HKI-272-forbindelsen 1 til 4 ganger daglig.
- I en utførelsesform administreres en enkelt belastningsdose av vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelsen. Den enkle belastningsdosen av vinorelbinforbindelsen og/eller HKI-272-forbindelsen kan være den samme dosen som de etterfølgende dosene eller kan være større enn dosen administrert til pasienten gjennom den gjenværende behandlingen. I en ytterligere utførelsesform kan vinorelbinforbindelsen /eller HKI-272-forbindelsen administreres ved en større dose bare en gang pr. cyklus, *dvs.* en dag pr. syklus.
- Dersom visse objekter ikke tåler en eller flere av komponentene av sammensetningen, *dvs.* HKI-272-forbindelsen eller vinorelbinforbindelsen, eller dersom objektet ikke kommer seg fra behandlingsrelatert toksisitet etter mer enn 3 etter hverandre følgende uker, eller dersom noen grad 4 ikke-hematologisk toksisitet opptrer som er behandlingsrelatert, kan en dosereduksjon utføres. I en utførelsesform avbrytes administrering av en eller begge av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen dersom pasienten får ett eller flere symptomer innbefattende, uten begrensning, neuropati, neutropeni, trombocytopeni, kvalme, oppkast, redusert plateantall og forøket bilirubintelling. I en annen utførelsesform stoppes eller avbrytes administrering

av en eller begge av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen dersom pasientens neutrofiltelling er lavere enn omkring 100/L. I en ytterligere utførelsesform stoppes eller avbrytes administrering av en eller begge av HKI-272-forbindelsen og vinorelbinforbindelsen dersom pasientens platetelling er lavere enn 75,000/L.

For de objektene som ikke tolererer en eller flere av komponentene av sammensetningen, dvs. HKI-272-forbindelsen eller vinorelbinforbindelsen, kan dosereduksjoner utføres. I en utførelsesform utføres 1 eller 2 dosereduksjoner. Mer ønskelig utføres 1 dosereduksjon.

For objekter som ikke kommer seg fra vinorelbin eller HKI-272-relatert toksisitet etter mer enn 3 etter hverandre følgende uker kan behandling med henholdsvis vinorelbin eller HKI-272, avbrytes. Imidlertid kan behandling med det andre midlet, dvs. henholdsvis HKI-272 eller vinorelbin, fortsettes.

Kuren fortsettes typisk i minst omkring 2 uker. I en utførelsesform fortsettes kuren i ikke mer enn 46 uker. I en annen utførelsesform fortsettes kuren i omkring 6 uker. Lengden av deltakelsen er avhengig av objektets toleranse overfor behandlingen og statusen av hans eller hennes sykdom. Imidlertid kan den behandlende legen bestemme at kortere eller lengre behandling kan foretas. For eksempel kan objekter motta mer enn 12 cykler av behandling dersom den tåles godt, dersom neoplasien ikke har utviklet seg, dersom objektet er klinisk stabilt og dersom objektet totalt sett har fordel av behandlingen.

I tillegg kan vinorelbinforbindelsen /eller HKI-272-forbindelsen også administreres eller fullført kjemoterapi som vedlikeholdelsesbehandling.

Farmasøytiske pakker og sett

Også omfattet er et produkt eller en farmasøytisk pakke inneholdende et forløp for en anti-neoplasibehandling for ett individuelt pattedyr omfattende en eller flere beholder(e) inneholdende en til fire, eller flere enheter av HKI-272-forbindelsen i enhetsdoseform og, eventuelt, en, en til fire eller flere enheter av HKI-272 og vinrelbinforbindelsene og eventuelt et annet aktivt middel. Kombinasjonen kan være i form av et sett av deler.

I en utførelsesform innbefatter et sett en første beholder med en egnet sammensetning inneholdende en HKI-272-forbindelse og en andre beholder med en egnet sammensetning inneholdende en vinorelbinforbindelse. Følgelig tilveiebringes et sett for anvendelse i behandling av cancer. Dette settet innbefatter: a) HKI-272-forbindelse sammen med et farmasøytisk-akseptabelt hjelpestoff eller bærer, i en første doseringsform; b) en vinorelbinforbindelse sammen med et farmasøytisk-akseptabelt hjelpestoff eller bærer, i en andre doseringsform; og c) en beholder for å inneholde nevnte første og andre doseringsformer.

I en annen utførelsesform inneholder farmasøytiske pakker et forløp for anti-neoplastisk behandling for ett individuelt pattedyr omfattende en beholder som har en enhet av en HKI-272-forbindelse i en enhetsdoseringsform, inneholdende en enhet av en vinorelbinforbindelse og eventuelt en beholder med et annet aktivt middel.

I noen utførelsesformer er sammensetningene i pakker i en form klar for administrering. I andre utførelsesformer er sammensetningene i konsentrert form i pakker, eventuelt med fortynningsmidlet påkrevet for å fremstille en slutt oppløsning for administrering. I enda andre utførelsesformer inneholder produktet en forbindelse beskrevet heri i fast form og, eventuelt, en separat beholder med et egnet løsningsmiddel eller en bærer.

I enda andre utførelsesformer innbefatter de ovenfor nevnte pakkene/settene andre komponenter, f.eks. instruksjoner for fortynning, blanding og/eller administrering av produktet, andre beholdere, sprøyter, nåler osv.. Andre slike pakker/komponenter er lett tilgjengelige for fagmannen.

Samtidige behandlinger

I tillegg til de valgfrie kjemoterapeutiske midlene og valgfrie komponentene omtalt ovenfor, kan kurene og fremgangsmåtene beskrevet her utføres før, samtidig med, eller etterfølgende andre ikke-medisineringsprosedyrer. I en utførelsesform kan stråling utføres før, samtidig med, eller etterfølgende behandling med HKI-272 og vinorelbinforbindelsene.

Foretrukne utførelsesformer

5 I en utførelsesform tilveiebringes en kur for behandling av en fast tumor forbundet med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et objekt. En cyklus av kuren innbefatter 21 dager og kuren innbefatter oral administrering av minst en enhetsdose av HKI-272 ved start på dag 1 av cyklusen og intravenøs administrering av minst en enhetsdose av vinorelbin på dager 1 og 8 av cyklusen.

10 I en annen utførelsesform tilveiebringes en kur for behandling av en metastatisk cancer forbundet med overekspresjon eller amplifikasjon av HER-2 i et objekt. En cyklus av kuren innbefatter 21 dager og kuren innbefatter oral administrering av minst en enhetsdose av HKI-272 ved start på dag 2 av cyklusen og intravenøs administrering av minst en enhetsdose av vinorelbin på dager 1 og 8
15 av cyklusen.

I en ytterligere utførelsesform tilveiebringes et produkt inneholdende vinorelbin og HKI-272. Produktet er nyttig som et kombinert preparat for samtidig, separat eller trinnvis anvendelse ved behandling av en neoplasi i et pattedyr.

20 I nok en ytterligere utførelsesform tilveiebringes en farmasøytisk pakke for behandling av en neoplasi i et individuelt pattedyr. Den farmasøytiske pakken inneholder minst en enhet av vinorelbin og minst en enhet av HKI-272.

25 I en annen utførelsesform tilveiebringes en farmasøytisk sammensetning og inneholder vinorelbin, HKI-272 og minst en farmasøytisk akseptabel bærer. Ønskelig er den farmasøytiske sammensetningen nyttig for behandling av en neoplasi i et pattedyr.

30 I nok en ytterligere utførelsesform tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling av en neoplasi forbundet med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et pattedyr som har behov for dette. Fremgangsmåten innbefatter administrering av en enhetsdose av en vinorelbinforbindelse og administrering av en enhetsdose av en HKI-272-forbindelse.

35 De følgende eksemplene illustrerer anvendelsene av kombinasjonen beskrevet heri. Det vil være åpenbart at endringer eller modifikasjoner, f.eks. i

formuleringen av komponentene, avleveringsveiene, og doseringene kan gjøres av årsaker som vil være kjente for fagmannen.

EKSEMPEL 1: KOMBINASJONSKUR AV HKI-272 OG VINORELBIN I LUNGECANCER CELLEPROLIFERASJONSANALYSER

En standard celleproliferasjonsanalyse ble anvendt for uavhengig å analysere responsen av lungecellelinjer NCI-H1666, NCI-H1650, og NCI-H1975 på forskjellige fortynninger av HKI-272 og vinorelbin i kombinasjon. Kort uttrykt ble føtalt bovint serum (FBS) RPM1-1640 (Media) tilsatt til hver brønn av 96 brønnsplater inneholdende en av cellelinjene. Hver kolonne av brønner inneholdt en forskjellig fortynning av HKI-272 og løsninger av vinorelbin ble tilsatt til hver brønn ved en rekke fortynninger med hensyn til HKI-272 fortynningene (den høyeste sluttkonsentrasjonen av HKI-272 var 1 µM for H1650 og H1666 cellelinjene; den høyeste sluttkonsentrasjonen av HKI-272 var 9 µM for H 1975 cellelinjen; og den høyeste sluttkonsentrasjonen av vinorelbin var 0,1 µM for alle cellelinjene). Etter inkubering av celleplatene ved 37 °C, 5% CO₂ i 72 timer ble celleproliferasjon bedømt.

Celleproliferasjon ble redusert etter inkubering med HKI-272 og vinorelbin.

EKSEMPEL 2: KOMBINASJONSKUR AV HKI-272 OG VINORELBIN I BEHANDLING AV IKKE-METASTATISKE BRYSTCANCERE

Pasienter som er diagnostisert med ikke-metastatiske brystcancere behandles ved anvendelse av en kur med HKI-272 og vinorelbin. Pasienter administreres HKI-272 ved enten dosenivå 1 eller 2. Dosering av HKI-272 begynner ved cyklus 1, dag I med daglig oral administrering av HKI-272 ved doseringene i tabell 3. HKI-272 tas oralt på de gjenværende dagene av hver cyklus. På de dagene når HKI-272 og vinorelbin administreres på samme dag, dvs. dager 1 og 8 av cyklusen administreres HKI-272 før vinorelbininfusjonen.

Tabell 3

Dosenivå	HKI-272 Dose (mg)	Vinorelbindose (mg/m²)
1	160	25

Dosenivå	HKI-272 Dose (mg)	Vinorelbindose (mg/m ²)
2	240	

Vinorelbin administreres på dager 1 og 8 av hver 21-dagers cyklus, forutsatt at kombinasjonen av HKI-272 og vinorelbin tåles godt og at det ikke er noe tegn på sykdomsprogresjon. Vinorelbin administreres intravenøst ved fortrinnsvis å anvende en sentral venøs vei, gjennom en fritt-flytende IV ledning i løpet av omtrent 10 minutter, etterfulgt av 125 mL saltvannsoppløsning infusert i løpet av omtrent 30 minutter.

Dersom pasienten har noen alvorlige bivirkninger er dosejustering av HKI-272 og/eller vinorelbin tillatt. Se tabeller 4 og 5.

Tabell 4

Dosejustering	HKI-272 (mg)
-1 ^a	120
1 ^b	160
2	240

a. -1 dosenivået anvendes bare dersom dosereduksjon er påkrevet.
b. Dosenivå 1 skal anvendes som første nivå av dosereduksjon i tilfellet den definerte maksimale tolererte dosen er 240 mg.

Tabell 5

Dosejustering	Vinorelbin (mg/m ²)
-1 ^a	20
1	25

a. Dosenivå 1 anvendes bare dersom dosereduksjon er påkrevet

Det forutsies at en reduksjon i tumorvekst vil bli observert.

EKSEMPEL 3: KOMBINASJONSKUR AV HKI-272 OG VINORELBIN I BEHANDLING AV METASTATISKE BRYSTCANCERE

Pasienter som har blitt diagnostisert med metastatisk brystcancere behandles med en kur av HKI-272 og vinorelbin.

5 Vinorelbin administreres på dag 1 og dag 8 av cyklusen ved anvendelse av doseringene beskrevet i eksempel 2, tabell 3 eller 5. Vinorelbin administreres over en 30-minutters periode ved anvendelse av et in-line filter og en automatisk avleveringspumpe. Eventuelt administreres antihistamin (difenhidramin 25 til 50 mg IV eller ekvivalent) omkring 30 minutter før
10 vinorelbininfusjon.

Dosering av HKI-272 begynner ved cyklus 1, dag 2 med daglig oral administrering av HKI-272 ved doseringene tilveiebrakt i eksempel 2, tabell 3 eller 4, HKI-272 tas oralt på de gjenværende dagene av hver cyklus. På de
15 dagene når HKI-272 og vinorelbin administreres på samme dag, vs. dag 8 av cyklusen, administreres HKI-272 før vinorelbininfusjonen. Dersom pasienten har noen alvorlige bivirkninger under behandlingen tillates dosejusteringer av HKI-272 og/eller vinorelbin.

20 Det forutses at en reduksjon i tumorvekst vil bli observert.

P a t e n t k r a v**1.**

Forbindelse for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en neoplasi i et objekt, hvor forbindelsen er valgt fra (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-butenamid, en ester, eter, karbamat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hvori fremgangsmåten videre innbefatter administrering av en andre forbindelse valgt fra vinorelbin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2.

Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvor den andre forbindelsen er vinorelbin.

3.

Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor forbindelsen er (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-butenamid.

4.

Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse valgt fra (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-butenamid, en ester, eter, karbamat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 3.

5.

Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 4, omfattende minst en farmasøytisk akseptabel bærer.

6.

Produkt omfattende en første forbindelse og en andre forbindelse som et kombinert preparat for samtidig, separat eller trinnvis anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av cancer eller neoplasi i et pattedyr, hvor den første forbindelsen er valgt fra (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-butenamid, en ester, eter, karbamat eller farmasøytisk akseptabelt salt derav, og hvori den andre forbindelsen er valgt fra vinorelbin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

7.

Produkt for anvendelse ifølge krav 6, hvor den andre forbindelsen er vinorelbin.

8.

- 5 Produkt for anvendelse ifølge krav 6 eller 7, hvor den første forbindelsen er (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-butenamid.

9.

- 10 Produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 6 til 8, hvori neoplasien eller tumoren er en fast tumor assosiert med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et objekt, hvori fremgangsmåten omfatter en kur og hvori en cyklus av kuren innbefatter 21 dager og kuren innbefatter oral administrering av minst en enhetsdose av (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy)anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-
- 15 butenamid ved start på dag 1 av cyklusen, og intravenøs administrering av minst en enhetsdose av vinorelbin på dager 1 og 8 av cyklusen.

10.

- 20 Produkt for anvendelse ifølge et hvilket som helst av krav 6 til 8, hvori neoplasien eller tumoren er en metastatisk cancer forbundet med overekspresjon eller amplifisering av HER-2 i et objekt, hvori fremgangsmåten omfatter en kur og hvori en cyklus av kuren innbefatter 21 dager og kuren innbefatter oral administrering av minst en enhetsdose av (E)-N-{4-[3-klor-4-(2-pyridinylmetoksy) anilino]-3-cyano-7-etoksy-6-kinolinyI}-4-(dimetylamino)-2-
- 25 butenamid ved start på dag 2 av cyklusen, og intravenøs administrering av minst en enhetsdose av vinorelbin på dager 1 og 8 av cyklusen.

11.

- 30 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse i henhold til krav 4 eller 5 eller produkt for anvendelse i henhold til krav 6, hvori neoplasien er metastatisk.

12.

- 35 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse eller produkt for anvendelse ifølge krav 11, hvor neoplasien er valgt fra gruppen bestående av lungecancer, brystcancer, myelom, prostatacancer, hode- og nakkecancer, transisjonelt cellecarcinom, småcelle neuroendokrint carcinom i livmorhalsen, og storcelle

neuroendokrint carcinom i livmorhalsen.

13.

5 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse eller produkt for anvendelse ifølge krav 12, hvor neoplasien er brystcancer.

14.

10 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse eller produkt for anvendelse ifølge krav 13, hvor brystcanceren er en metastatisk eller HER-2 -positiv brystcancer.

15.

15 Farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 4 eller 5 eller produkt for anvendelse ifølge krav 6, hvor neoplasien er en fremskredet fast tumor.