



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3446706 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.09.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.06.02
(86)	European Application Nr.	18150457.2
(86)	European Filing Date	2018.01.05
(87)	The European Application's Publication Date	2019.02.27
(30)	Priority	2017.08.24, EP, 17187682
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Isofol Medical AB, Biotech Center Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, Sverige
(72)	Inventor	LINDBERG, Per Lennart, Mellangatan 7, 413 01 Göteborg, Sverige SUNDÉN, Gunnel Elisabet, Mellangatan 7, 413 01 Göteborg, Sverige GUSTAVSSON, Bengt, Bergsbogatan 29, 426 79 Västra Frölunda, Sverige VEDIN, Anders, Prästgårdsgatan 62, 412 71 Göteborg, Sverige
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, c/o Regus Business Center Aker brygge, Postboks 1433 Vika, 0115 OSLO, Norge

(54)	Title	[6R]-MTHF MULTIPLE BOLUS ADMINISTRATION IN 5-FLUOROURACIL BASED CHEMOTHERAPY
(56)	References Cited:	WO-A2-2007/064968 WO-A2-2005/097086 Muhammad Wasif Saif ET AL: "Phase III Multicenter Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of CoFactor / 5-Fluorouracil/Bevacizumab Versus Leucovorin/ 5-Fluorouracil/Bevacizumab as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Carcinoma", Clinical Colorectal Cancer, 1 September 2006 (2006-09-01), pages 229-234, XP055358951, Retrieved from the Internet: URL: http://www.clinical-colorectal-cancer.com/article/S1533-0028(11)70289-4/pdf [retrieved on 2017-03-27]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

KRAV

1. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster, inkludert kreft, i et menneske, hvilken behandling omfatter følgende trinn:
 - a) på dag 1, administrering av en IV-bolus inneholdende 10-1000 mg/m² (av BSA) av en fluorert pyrimidinbase, slik som 5-fluorouracil (5-FU), etterfulgt, 5 enten samtidig eller etter en periode på 10 minutter - 4 timer, av
 - b) administrering av to eller flere IV-boluser, adskilt av en periode på 10-60 minutter, hver inneholdende 5-1000 mg/m² [6R] -5,10-metylentetrahydrofolat, etterfulgt av
 - 10 c) administrering av en kontinuerlig infusjon av en fluorert pyrimidinbase slik som 5-FU over en periode på 46 timer, eller til slutten av dag 2, etterfulgt av
 - d) valgfri administrering av en IV-bolus inneholdende 5-1000 mg/m² (av BSA) [6R] -5,10-metylentetrahydrofolat innen slutten av dag 1, etterfulgt av
 - e) på dag 2, valgfri administrering av en eller flere IV-boluser som hver 15 inneholder 5-1000 mg/m² (av BSA) [6R] -5,10-metylen-tetrahydrofolat, hvori trinn b) valgfritt gjentas opptil 4 ganger på dag 1 med et intervall på 10 min - 4 timer mellom hver repetisjon, og hvori trinn e) valgfritt gjentas opptil 4 ganger på dag 2 med et intervall på mellom 10 min - 60 minutter mellom hver bolus som administreres, og hvori alle trinn a) - e) valgfritt gjentas hver 2. uke 20 i opptil åtte (8) sykluser, dvs. opptil seksten (16) uker.
2. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge krav 1, hvori den faste svulsten er en kreftform valgt blant tykktarmskreft, magekreft, brystkreft, tarmkreft, kreft i galleblæren, 25 lungekreft (spesifikt adenokarsinom), kolorektal kreft (CRC) inkludert metastatisk CRC, kreft i hode og nakke, leverkreft, osteosarkom og kreft i bukspyttkjertelen.
3. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster 30 i et menneske ifølge krav 1 eller 2, hvori de to eller flere IV-bolusene administrert på dag 1 hver inneholder fra 20-250 mg/m² [6R]-5,10-

metylentetrahydrofolat, slik som fra 30-240 mg/m², slik som fra 30-120 mg/m² eller slik som ca. 30 mg/m² eller slik som ca. 60 mg/m² eller slik som ca. 120 mg/m² [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat.

- 5 4. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori den faste svulsten er en kolorektal kreft (CRC) inkludert metastatisk CRC.
- 10 5. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvori trinn a) innledes ved administrering av ett eller flere legemidler mot kreft på dag 1, enten som en IV-bolus eller som en infusjon over en periode på 1-4 timer.
- 15 6. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvori legemidlet mot kreft er valgt blant oksaliplatin, irinotecan (CPT11) og bevacizumab (Avastin).
- 20 7. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvori det ene eller flere legemidler mot kreft administrert på dag 1 er oksaliplatin.
- 25 8. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av kravene 4 eller 5, hvori det ene eller flere legemidler mot kreft administrert på dag 1 er oksaliplatin i kombinasjon med bevacizumab (Avastin).
- 30 9. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori minst to boluser [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat administreres på dag 2 under trinn e).

10. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge krav 8, hvori opptil fire boluser [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat administreres med et intervall på 20-30 minutter mellom hver bolus.

5

11. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge krav 9, hvori opptil fire boluser [6R]-5,10-metylentetrahydrofolat administreres med et intervall på 20-30 minutter mellom hver bolus.

10

12. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori [6R]-5,10-metylentetrahydrofolatet anvendes som en fast form som er løselig i vann, slik som et lyofilisat eller et salt, valgfritt stabilisert med ett eller flere
15 egnede hjelpestoffer og/eller antioksidanter slik som sitronsyre eller askorbinsyre eller saltformer derav.

13. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori [6R]-
20 5,10-metylentetrahydrofolatet har en diastereomer renhet på >98% d.e.

14. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i behandling av faste svulster i et menneske ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori den fluorerte pyrimidinbasen er valgt blant 5-FU, 2'-deoksy-5 fluorouridin og 5'-
25 deoksy-5-fluorouridin.

15. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i forebygging eller forsinkelse av progresjonen av faste svulster hos et menneske, inkludert kreft, som omfatter utførelse og gjentakelse av trinnene a) til e) ifølge et hvilket som
30 helst av kravene 1-14 over en total behandlingsperiode på minst 8 uker.

16. [6R]-5,10-metylen-tetrahydrofolat for bruk i forebygging eller forsinkelse av progresjonen av faste svulster hos et menneske ifølge krav 15,

hvor trinn a) til e) ifølge et hvilket som helst av kravene 1-13 utføres og gjentas over en total behandlingsperiode på minst 16 uker, og hvorved ingen statistisk signifikant progresjon av de faste svulstene observeres mellom 8 og 16 uker etter igangsetting av behandlingen.