



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329746

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20011116	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1999.08.27 PCT/EP 1999/06298
(22)	Inng.dag	2001.03.05	(85)	Videreføringsdag	2001.03.05
(24)	Løpedag	1999.08.27	(30)	Prioritet	1998.09.14, GB, 9820012
(41)	Alm.tilgj	2001.05.14			
(45)	Meddelt	2010.12.13			
(73)	Innehaver	Nerviano Medical Sciences SrL, Viale Pasteur, 10, IT-20014 NERVIANO, Italia			
(72)	Oppfinner	Maria Adele Pacciarini, Via Degli Imbriani, 39, IT-20158 MILANO, Italia Olga Valota, Legnano, IT-, Italia David Kerr, Kings Norton, Birmingham, England, GB-, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

---

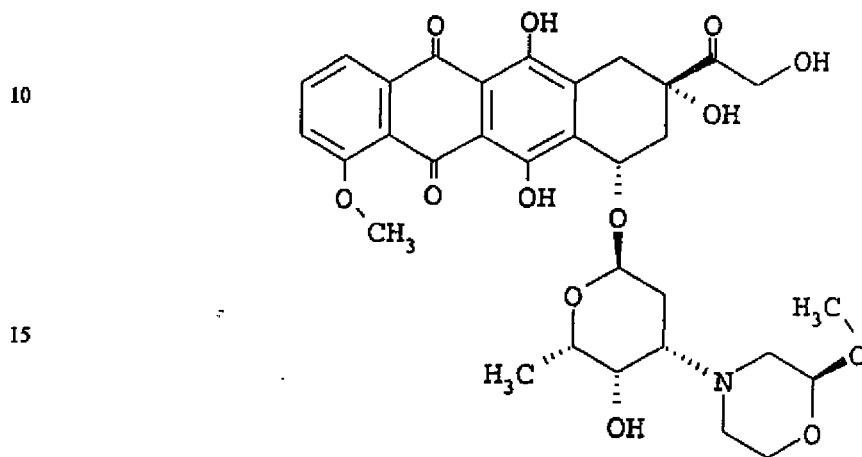
(54)	Benevnelse	<b>Anvendelse av metoksymorfolinodoksorubicin for behandling av levertumor og en farmasøytisk sammensetning inneholdende denne</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	ROBERT, J. ET AL: "Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines" CANCER SURVEYS, vol. 17, 1993, side 219-252, KIRK, S. ET AL: "Irresectable hepatoma treated by intrahepatic iodized oil doxorubicin hydrochloride: Initial results" SURGERY, vol. 109, no. 6, 1991, side 694-697, VASEY, P.A. ET AL: "Phase I clinical and pharmacokinetic study of 3'-deamino-3'-(2-methoxy-4-morpholinyl)doxorubicin (FCE 23762)" CANCER RESEARCH, vol. 55, no. 10, 1995, side 2090-2096			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av metoksymorfolinodoksorubicin for behandling av en leverkreft; spesielt angår den den intrahepatiske administreringen av metoksymorfolinodoksorubicin for anvendelse i levertumorterapien, eventuelt sammen med et middel som forblir selektivt i levertumoren etter dets injeksjon via leverarterien.

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av metoksymorfolinodoksorubicin for behandling av en leverkreft; spesielt angår den den intrahepatiske administreringen av metoksymorfolinodoksorubicin for anvendelse i levertumorterapi.

5

Metoksymorfolinodoksorubicin (MMDX, intern kode PNU 152243) med formel



20 er et nytt doksorubicinderivat som oppnås ved substitusjon av  $-NH_2$  ved posisjon 3' i sukkerdelen med en metoksymorfolingruppe. Forbindelsen ble syntetisert i forbindelse med et forskningsprogram som hadde det mål å identifisere nye antracykliner med minst delvis nye virkningsmåter, og som har et bredt aktivitetsspektrum som omfatter aktivitet med hensyn til multi legemiddelresistente (mdr) tumorer.

25

MMDX er virksom *in vitro* og *in vivo* på tumorceller som er resistente overfor antracykliner og presenterer mdr-fenotypen hvorved denne sistnevnte mekanismen også gjenkjennes hos mennesker.

30 Ingen kryssresistens ble observert i tumorceller som er resistente overfor L-PAM eller cDDP, eller i celler som er resistente mot Topoisomerase II-inhibitorer (at-mdr).

MMDX er virksom etter *i.p.*, *i.v.* eller oral administrering, med god antitumoraktivitet med hensyn til museleukemivarianter og med hensyn til solide tumormodeller hos mus  
35 og mennesker.

Forbindelsen er forskjellig fra de fleste antracykliner ved at den i stor grad er virksom når den administreres in vivo, hvorved den optimale i.v.-dosen er minst 80 ganger mindre enn den av doksorubicin. Dette resultatet og observasjonen at den cytotoksiske aktiviteten av MMDX økes in vitro i nærvær av mus, rotte og menneskelige levermikrosomer, foreslås at MMDX kan transformeres inn i stor grad cytotoksiske metabolitt(er).

En meget kjent vei for stoffskifteomdannelsen av antitumoranttracyklinene hos pattedyr er side-kjede-karbonylgruppereduksjon, noe som fører til det tilsvarende 13-dihydroderivatet. Det reduserte derivatet av MMDX opprettholder aktivitet in vitro og in vivo overfor doksorubicin-resistente modeller, ved doser som er omtrent 10 ganger høyere sammenlignet med hovedlegemiddelet. Den høye lipofilisiteten av molekylet som overfører til forbindelsen, evnen til å oppnå høye intracellulære konsentrasjoner og som er mest sannsynlig en av årsakene til dets effektivitet med hensyn til resistente modeller, gjør det virksomt også etter oral administrering. Den orale antitumorvirkningen av MMDX har blitt undersøkt ved hjelp av et panel av forskjellige tumortyper med forskjellige administreringstidsplaner. Resultatene viser at den orale behandlingen med MMDX assosieres, i alle de undersøkte dyremodeller, med en antitumoraktivitet som kan sammenlignes med den som observeres etter intravenøs (i.v.) administrering. I disse modellene er de virksomme orale dosene av MMDX 1,3 – 2 ganger høyere enn de virksomme i.v.-dosene. Spesielt, ved levermetastaser fra M5076 musefibrosarcom, ble det beste resultatet (dobling av overlevelsestid) oppnådd med den orale formuleringen, administrert daglig i 5 dager; den injiserbare formuleringen var mindre virksom. Dette kan være en refleksjon av en forskjellig oppførsel av legemiddelet, på grunn av den første gjennomløpsvirkningen til leveren.

Det er velkjent at det for tiden ikke finnes noen virksom konvensjonell behandling for en pasient med et primært hepatocellulært karcinom (HCC) og cholangiokarcinom som angriper leveren.

30

I tillegg er leveren et vanlig sted for metastaser i mange humane krefttyper.

Robert, J. et al., beskriver i sin artikkel: "Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines" i Cancer Surveys, vol, 17, 1993, side 219-252, bruk av antracykliner, for eksempel doksorubicin, i forbindelse med behandling av levertumorer. Her beskrives også intra-hepatisk administrasjon, bruk av jodisert olje og MMDX sin overlegne aktivitet sammenlignet med doksorubicin

35

I Kirks et al., "Irresectable hepatoma treated by intrahepatic iodized oil doxorubicin hydrochloride: Initial results" Surgery, vol 109, no. 6, 1991, side 694-697.

beskrives også anvendelsen av intra-arteriell administrasjon av doksorubicin og jodisert olje, ved behandling av pasienter med behandling av heptacellulært karsinom.

5

Vasey, P.A. et al., "Phase I clinical and pharmacokinetic study of 3'-deamino-3'-(2-methoxy-4-morpholinyl)doxorubicin (FCE 23762)" Cancer Research, vol. 55, no. 10, 1995, side 2090-2096 gir i sin artikkel en beskrivelse av en klinisk farmakokinetisk studie knyttet til bruk av MMDX ved behandling av tumorer. Behandling av

10 levertumorer blir ikke belyst.

### Primær leverkreft

Levertumorer er blant de mest vanlige ondartede sykdommer i verden. Den årlige  
15 internasjonale forekomsten av sykdommer er ca. 1 million tilfeller, med et forhold på  
ca. 4:1 mellom menn og kvinner. Det finnes 1,2 millioner dødsfall pr. år over hele  
verden. Det finnes en stor geografisk variasjonsforekomst som tilsvarer 2/100.000 i  
Nord-Amerika til 30/100.000 i Sørøst-Asia, selv om disse tallene ofte refererer til "total  
leverkreft", uten en differensiering mellom primær og sekundær.

20

Den største forekomsten av leverkreft foreligger i den fjerne østen og er assosiert med  
høy endemisk hepatitt B bærerhyppigheter, kontaminering av næringsmidler,  
kornlagring, drikkevann og jord. Fremskritt ved behandling av disse ondartede  
sykdommer vil i stor grad være avhengig av immuniseringsstrategier mot hepatitt B og  
25 C og av å utvikle et hjelpemiddel for å redusere cirrhose av hvilken som helst  
oppriinnelse. Cirrhose er for tiden assosiert med HCC, spesielt i Europa og USA.  
Systemisk kjemoterapi er ofte uten resultater, med responshyppigheter som er  
gjennomsnittlig mindre enn 20%. Antracykliner forblir de i størst grad anvendte midler.  
Mitomycin C anvendes også.

30

Et stort mangfold av både kirurgiske og ikke-kirurgiske terapier har blitt tilgjengelige  
for HCC. Kirurgisk reseksjon og ortotopisk transplantasjon er de eneste helbredende  
mulighetene, men man antar at mindre enn 10% av pasientene egner seg for denne  
tilnæringsmåten og langtidsresultater er dårlige. Den lave resektabiliteten og den  
35 høye tilbakefallshyppigheten (40% i 5 år etter operasjon), sammen med det faktum at  
HCC har tendens til å bli dødelig på grunn av lokal hepatisk progresjon heller enn  
utbredt metastase, stimulerte utviklingen av forskjellige lokoregionale terapeutiske

tilnæringsmåter, som omfatter intra-arteriell kjemoterapi. Høyere responshyppigheter er rapportert for intrahepatisk arterie (IHA) kjemoterapi administrert sammen med emboliseringsmidler, som LIPIODOL™, gelskum og nedbrytbare stivelsesmikrosfærer. Denne tilnæringsmåten anvendes i økende grad i fjerne østen. Antracykliner  
 5 (doksorubicin og epirubicin) anvendes i stor grad i denne sammenheng. Likevel oppnås ingen vesentlig forbedring med hensyn til overlevelse med dagens kjemoterapeutiske forsøk. Behovet for nye virksomme behandlinger forblir høy.

### Sekundær leverkreft

10

Lever er et vanlig sted for metastaser i mange krefttyper hos mennesker og hepatisk involvering er ofte hovedårsaken til morbiditet og mortalitet ved utbredte ondartede sykdommer. Spesielt er leveren, i kraft av det portale venøse dreneringssystemet, vanligvis det første – og kan være det eneste – stedet for metastaser hos mange pasienter  
 15 med primær kolorektal kreft. Mage- og pankreaskrefttyper – men også melanomer, lunge- og brystkrefttyper – kan også ofte være grunnlag for metastaser i leveren. Metastatiske levertumorer er ofte det første beviset på progresjon av pasientens kreft, og spesielt med hensyn til kolorektal kreft, er de de eneste tumorer som kan detekteres. Kolorektal karcinom er en sykdom i industrialiserte land. Det fastslås at i USA  
 20 diagnostiseres over 160.000 nye tilfeller pr. år og at 75.000 dødsfall skjer som et resultat av den fremskredne sykdommen. Epidemiologiske studier viser at forekomsten av kolorektal karcinom øker. Involvering av leveren finnes i 40 – 70% av pasienter med progressiv sykdom og leveren er det eneste stedet av innledende tumortilbakefall i opp til 30% av pasienter med metastasesykdom. Ubehandlet er metastatiske lesjoner av  
 25 leveren fra kolorektal kreft assosiert med en overlevelse på mellom 3 og 24 måneder.

For pasienter med isolerte levermetastaser, er kirurgisk reseksjon den beste behandlingsmåten, med 20 – 30% 5års overlevelsesgrad. Operativ behandling er kun mulig i ca. 10% av tilfellene og det anslås at opp til 25% av pasienter som gjennomgår  
 30 operativ reseksjon vil få metastatisk leverkreft igjen.

Lindring med systematisk kjemoterapi tilbys nå til de fleste pasienter med utstrakt eller multippel levermetastase. For tiden betraktes systemisk 5-fluoruracil (5-FU) pluss folinsyre som den optimale behandlingen for metastatisk kolorektal kreft, som fører til  
 35 responshyppigheter på kun 20% og generell overlevelse på ca. 12 måneder. Irinotekan hydrokloridtrihydrat er standardbehandlingen etter svikt av 5-FU leucovorin, med en responshyppighet på 15% og gjennomsnittlig overlevelsestid på ca. 9 måneder.

Kliniske forsøk skjer for tiden med målet for å bestemme rollen til irinotekan som første-linje behandling i kombinasjon med 5-FU leucovorin.

I det tilfellet at sykdommen er begrenset til leveren og den ikke kan opereres, kan regional intraarteriell kjemoterapi indikeres. Med den hepatiske arterielle infusjon av 5-FU eller av dets analog, 5-fluordeoksyridin (FUDR), har forsøk blitt gjennomført for å maksimere det kliniske resultatet (responshyppighet i opp til 50% av tilfeller), men med ingen vesentlig virkning med hensyn til overlevelsen.

MMDX representerer en terapeutisk mulighet for behandling av en leverkreft.

Forventningen at MMDX er virksom ved leverneoplasmaer har sitt grunnlag i oppdagelsene av fase I- og fase Ib-studier som ble gjennomført ved den intravenøse veien, hvor, fra 30 pasienter som var evaluerbare for leverrespons, hadde 5 regresjoner av levermetastaser. To pasienter med kolorektal kreft hadden en <50% regresjon av leverlesjoner etter 3 sykler, to pasienter med nyrekreft viste en regresjon større enn 50% ved leverlesjoner etter 3 behandlingssykler og en ytterligere pasient med kolorektal kreft og multiple levermetastaser i begynnelsesstadiet (i det følgende døde pasienten av lungeembolisme etter den første behandlingssyklusen) viste ingen tegn på levermetastaser ved autopsi. Tumorkrymping skjedde ved doser på 1250 og 1500 mcg/m<sup>2</sup> i.v.. Hovedtoksisiteter var kvalme og oppkast (som behøver intravenøs antiemetisk behandling), myelosuppresjon og transiente forhøyninger med hensyn til transaminaser. I tillegg, i en fase II-studie ved i.v.-veien hos brystkreftpasienter med levermetastase (tidligere behandlet for den fremskredne sykdommen), ble 1 fullstendig respons, 3 delvis responser (en av dem ikke bekreftet 4 uker etter) og 1 mindre respons med hensyn til leverlesjoner av seks behandlede pasienter (ved 1500 mcg/m<sup>2</sup> i.v.).

Disse oppdagelsene foreslår en interessant affinitet av MMDX for leverlesjoner, til og med ved tumortyper som er resistente mot konvensjonell kjemoterapi som kolorektal kreft og nyrekreft.

Sterke bevis på antitumoreffektivitet i leveren er også støttet ved prekliniske data. Aktiviteten av MMDX mot levermetastaser fra M5076 musretikulosarcom er høyere etter oral administrering sammenlignet med i.v.-veien, som foreslår at en første gjennomløpsvirkning kan favorisere virkningen i leveren. I tillegg er MMDX administrert oral mer virksom med hensyn til levermetastasene enn med hensyn til den alvorlige primære i den samme modellen. Denne spesifikke virkningen på

levermetastase skyldes sannsynligvis metabolitt(er) fremstilt av leverenzymer. Denne hypotesen forsterkes ved forskjellige resultater som viser MMDX som blir aktivert in vitro av levermikrosomer til et i stor grad cytotoxisk produkt. Denne stoffskifteomdannelsen tror man også skjer hos mennesker.

5

Antydningene med hensyn til aktivitet som man observerer i det nåværende kliniske forsøket, koblet med aktiviteten av MMDX i mdr-modeller og i levermetastasemodeller, øker forventningen av et forbedret klinisk resultat for pasienter med hepatiske neoplastiske lesjoner.

10

Det ville derfor være ønskelig å etablere legemiddelavleveringsstrategier for å unngå de høye i.v.-doser av MMDX som man for tiden tror har en antitumoraktivitet ved det hepatiske nivået og for å forbedre antitumoreffektiviteten av MMDX mot en primær leverkreft og levermetastaser.

15

Det foreligger et behov for å oppnå en høy MMDX-konsentrasjon ved det hepatiske tumorstedet, mens man reduserer systemisk eksponering og således toksisitet.

20

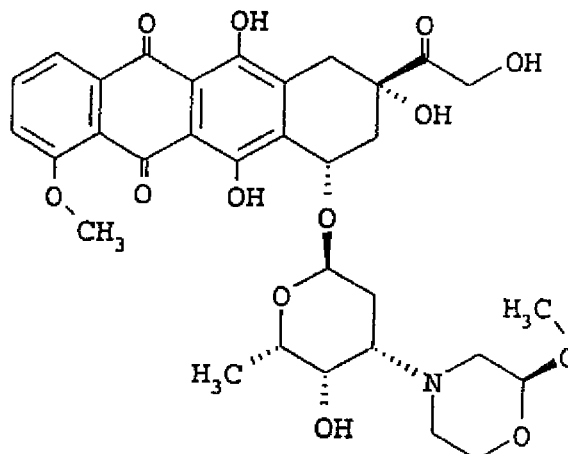
Den foreliggende oppfinnelsen oppfyller et slikt behov ved å tilveiebringe en ny fremgangsmåte for administrering av MMDX til en pasient som lider av en levertumor som reduserer MMDX-mengden uten å redusere antitumoraktiviteten av MMDX ved det hepatiske tumorstedet ved å direkte injisere MMDX inn i leverarterien.

25

Derfor er det et første formål med den foreliggende oppfinnelsen å anvende MMDX ved fremstilling av et legemiddel for behandling av en menneskelig levertumor som innbefatter intrahepatisk administrering av MMDX.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av metoksymorfolinodoksorubicin (MMDX) med formel

30



35

for fremstilling av et legemiddel formulert for intrahepatisk administrering ved behandling av en levertumor hos et menneske.

- 5 Videre omfatter foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning, kjennetegnet ved at den innbefatter som en aktiv bestanddel MMDX og et farmasøytisk akseptabelt middel i form av iodisert olje som forblir selektivt i en levertumor etter dets injeksjon via leverarterien.
- 10 Den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling av en menneskelig levertumor som innbefatter den intrahepatiske administreringen av en terapeutisk virksom mengde av MMDX til en pasient som har behov for den.

Den foreliggende oppfinnelsen kan også anvendes i en fremgangsmåte for å redusere MMDX-systemisk eksponering av en pasient som lider av en leverkreft som innbefatter den intrahepatiske administreringen av en terapeutisk virksom mengde av MMDX til nevnte pasient.

Ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan en levertumor være en tumor som er primært begrenset til leveren slik som f.eks. en hepatocellulær karcinom eller en kolangiokarcinom, eller en levermetastase.

Fortrinnsvis utføres den intrahepatiske administreringen av MMDX via leverarterien.

25 I en spesiell utførelsesform av oppfinnelsen administreres MMDX via leverarterien, f.eks. som en infusjon av fra ca. 15 minutter til ca. 30 minutter hver 4. uke, eller som en 5 – 10 minutters bolus hver 8. uke til voksne pasienter med enten en hepatisk metastatisk leverkreft, f.eks. pasienter med kolorektal kreft som har en videre kreftutvikling etter mottakelse av intravenøs kjemoterapi eller intrahepatisk 5-  
30 fluoruracil eller 5-fluordeoksyuridin (FUDR) kjemoterapi, eller pasienter med tidligere ubehandlet primær leverkarcinom, som f.eks. hepatocellulær karcinom eller kolangiokarcinom som omfatter leveren.

I en mer spesifikk utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen administreres MMDX til en pasient i en dosering som varierer fra f.eks. ca. 100 mcg/m<sup>2</sup> til ca. 1000 mcg/m<sup>2</sup>, fortrinnsvis fra ca. 100 mcg/m<sup>2</sup> til ca. 800 mcg/m<sup>2</sup>, f.eks. i en dosering på ca. 200 mcg/m<sup>2</sup>.



I en ennå mer spesiell utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen blandes den egnede dosen av MMDX, fortrinnsvis tidligere oppløst i saltoppløsning, med en egnet mengde av et middel som forblir selektivt i en levertumor etter dets injeksjon gjennom leverarterien. Fortrinnsvis kan mengden av dette middelet, f.eks. iodisert olje (LIPIODOL), variere fra ca. 3 ml til ca. 20 ml, avhengig av tumorstørrelsen.

LIPIODOL er et lymfografisk lipidmiddel som forblir selektivt i levertumor etter dets injeksjon gjennom leverarterien slik som det er spesielt nyttig som en bærer av antikreftmiddel.

Den følgende tabellen viser de egnede LIPIODOL-volum referert til tumorstørrelsen.

**Tabell**

15

<b>Tumorstørrelse (cm)</b>	<b>LIPIODOL-volum (ml)</b>
$\geq 2$	3 – 5
2,1 – 6	5 – 8
6,1 – 11	9 – 14
$> 11$	15 – 20

Administreringsdosering av MMDX vil variere avhengig av sykdomsstatusen til pasienten.

20 Doseringstidsplanen må derfor skreddersys til pasientens spesielle tilstander, reaksjon og assosierte behandlinger på en måte som er vanlig for hvilken som helst terapi, og kan føre til at den innstilles som reaksjon på forandringer med hensyn til tilstander og/eller med hensyn til andre kliniske tilstander.

25 For intrahepatisk terapi f.eks. fortynnes frysetørkede ampuller som inneholder 500 mcg MMDX med 5 ml av steril saltoppløsning for injeksjon for å oppnå en MMDX-konsentrasjon på 100 mcg/ml. Den egnede dosen MMDX som skal gis til pasienten, blandes eventuelt med en egnet mengde av LIPIODOL.

30 Det aktive legemiddelet kan administreres direkte inn i den laterale inngangen av en i.v. linje innsatt i "bung" av en intrahepatisk "portacath" som ligger under den øvre foranliggende abdominale vegg. Legemiddelet kan f.eks. administreres over 30

- minutters infusjon ved et volum på 100 ml av vanlig saltoppløsning. Skylling av anordningen med 10 – 20 ml saltoppløsning kan gjennomføres for å sikre at alt av legemiddelet gis. Pasienter som ikke har en "portacath" har et kateter innsatt i den hepatiske arterien ved en femoral Seldinger tilnærming og legemiddelet kan gis ved
- 5 hjelp av en infusjon, f.eks. i løpet av 30 minutter infusjon med et volum på 100 ml av vanlig saltoppløsning. Kateteret innføres under lokal anestesi og kan deretter fjernes fra lysken, en trykkbandasje påføres og sykepleieobservasjoner fortsetter over natt på sykehus.
- 10 Formålet med denne oppfinnelsen er også å tilveiebringe en farmasøytisk sammensetning som innbefatter MMDX som den aktive substansen, i assosiasjon med et farmasøytisk akseptabelt middel, som vist ovenfor, som forblir selektivt i en levertumor etter dets intrahepatiske injeksjon, f.eks. gjennom leverarterien, og en eller flere farmasøytisk akseptable presipienter/eller bærere. De farmasøytiske
- 15 sammensetningene fremstilles vanligvis ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter og administreres i en farmasøytisk egnet form. Oppløsninger for intrahepatisk injeksjon eller infusjon kan f.eks. inneholdes som en bærer, f.eks. sterilt vann eller fortrinnsvis kan de være i form av sterile vandige isotoniske saltoppløsninger.
- 20 En enkel arm, multisenter, dose-finnende Fase I studie av MMDX (PNU 152243) administrert som en kort infusjon på 30 minutter hver 4. uke via leverarterien (IHA) til voksne pasienter enten med hepatisk metastatisk kolorektal kreft som har en fremadskridende utvikling etter mottagelse av intravenøs kjemoterapi eller intrahepatisk 5-fluoruracil kjemoterapi, eller med tidligere ubehandlet primær hepatocellulær
- 25 karcinom eller kolangiokarcinom som omfatter leveren, ble utført. Deres sykdom var begrenset til leveren, ved begynnelsen av forsøksperioden. Pasienter kan allerede ha hatt en intrahepatisk "portacath" in situ eller har legemiddelet administrert via leverarterien ved en femoral Seldinger tilnærming.
- 30 Det primære målet med denne studien var å bestemme den maksimale tolererte dosen (MTD) og dosebegrensede toksisiteter (DLT'er) av MMDX når den administreres via leverarterien. Antitumoraktivitet ble dokumentert i denne studien. Begynnelsesdosen var 100 mcg/m<sup>2</sup>, som tilsvarer en tredjedel av LD<sub>10</sub> i rotter.
- 35 Av et totalantall av 23 registrerte pasienter fikk 18 intrahepatisk arterie (IHA) administrering av MMDX.

De undersøkte doser varierte fra 100 mcg/m<sup>2</sup> til 800 mcg/m<sup>2</sup>.

Resultater er tilgjengelige fra 13 pasienter: 3 pasienter (6 sykler) ved 100 mcg/m<sup>2</sup>, 3 pasienter (12 sykler) ved 200 mcg/m<sup>2</sup>, 3 pasienter (4 sykler) ved 400 mcg/m<sup>2</sup>, 3 pasienter (10 sykler) ved 600 mcg/m<sup>2</sup> og 1 pasient (3 sykler) ved 800 mcg/m<sup>2</sup>.

#### Hematologisk toksisitet

Grad 1 leukopeni ble observert hos 1 pasient ved 100 mcg/m<sup>2</sup> (1 syklus), 1 pasient (1 syklus) ved 200 mcg/m<sup>2</sup> og 1 pasient (1 syklus) ved 400 mcg/m<sup>2</sup>. AGC var imidlertid alltid normal. Grad 1 – 2 trombocytopeni forekom i 1 pasient (3 sykler) ved 200 mcg/m<sup>2</sup> og hos 1 pasient (1 syklus) ved 600 mcg/m<sup>2</sup> og ble betraktet som tumorrelatert (HCC pasienter). Maks grad 1 anemi ble oppdaget hos tre pasienter ved henholdsvis 200, 600 og 800 mcg/m<sup>2</sup>.

15

#### Ikke-hematologisk toksisitet

De mest vanlige observerte skadelige resultater som skyldes det undersøkte legemiddelet var kvalme, oppkast og utmattelse.

20

Ved 100 mcg/m<sup>2</sup>: mild oppkast ble dokumentert i en av tre pasienter (i en 1 syklus); grad 1 – 2 utmattelse var tilstede hos 2 pasienter (3 sykler).

Ved 200 mcg/m<sup>2</sup>: grad 2 kvalme hos 2 pasienter (2 sykler), grad 1 – 2 oppkast hos 2 pasienter (3 sykler) og grad 2 utmattelse hos 1 pasient (2 sykler) ble vist.

25

Ved 400 mcg/m<sup>2</sup>: grad 2 – 3 kvalme forekom hos 2 pasienter (2 sykler) og grad 2 oppkast hos 1 pasient (1 syklus). Milde lokale smerter ved "port-a-cath" stedet og mild alopeki viste seg hos 1 pasient (1 syklus).

30

Ved 600 mcg/m<sup>2</sup>: grad 1 – 2 kvalme hos 2 pasienter (2 sykler), grad 2 utmattelse hos 1 pasient (2 sykler) og mild alopeki hos 1 pasient (2 sykler) ble observert.

Ved 800 mcg/m<sup>2</sup>: grad 1 kvalme, utmattelse, mykositt og feber oppsto hos 1 pasient (1 syklus hver).

35

Ingen andre grad 3 – 4 resultater ble oppdaget.

Mild til moderat (grad 1 – 2) økning av transaminaser (som kan skyldes det undersøkte legemiddelet) ble observert ved 200 mcg/m<sup>2</sup> (2/3 pasienter), ved 400 mcg/m<sup>2</sup> (2/3 pasienter; en tredje pasient viste en grad 2 – 3 transaminaseøkning som sannsynligvis skyldes den anvendte IHA-teknologien) og ved 600 mcg/m<sup>2</sup> i 2 av 3 pasienter. En grad 3-transaminaseøkning ble oppdaget hos pasienten behandlet med 800 mcg/m<sup>2</sup>.

Den maksimale transaminaseøkningen skjedde i løpet av den første uken etter behandling. Grad 2 bilirubinemiøkninger ble observert med utgangspunkt i 100 mcg/m<sup>2</sup>, men ble ikke betraktet å være på grunn av det undersøkte legemiddelet.

Andre alvorlige, ikke-tumorrelaterte, laboratorieabnormiteter består av to grad 3 hyperglykemi observert hos to pasienter behandlet med 200 mcg/m<sup>2</sup> (vedvarer fra basislinjen hos en diabetespasient og er post-prandial i den andre pasienten).

15

#### Aktivitet

To objektive tumorreaksjoner ble observert i leveren ved 200 mcg/m<sup>2</sup> hos pasienter med HCC.

20

En pasient hadde en målbar leversykdom ved begynnelsen av studien fulgt av NMR (generelt 17,75 cm<sup>2</sup>); etter 2 IHA sykler, delvis reaksjon (PR) ble oppnådd (reduksjon med mer enn 86%); PR ble igjen ble bekreftet etter den fjerde IHA syklen og ble fullstendig reaksjon(er) etter den sjette IHA syklen; pasienten sluttet med terapien og for øyeblikket er han uten tilbakefall og følges opp.

25

Den andre pasienten hadde multiple leverlesjoner i utgangspunktet (den større var 6 cm i diameter, evaluert ved Ctscan). Også i dette tilfellet ble PR observert etter 2 IHA sykler og bekreftet etter den tredje IHA syklen (den større lesjonen var redusert med 50% i diameteren). Til tross for den ekstra hepatiske tumorprogresjon (benmarg), fikk pasienten en annen IHA-behandling etter hvilken han sluttet med terapien. To måneder etterpå ble lever-Ctscan gjentatt og de tidligere oppdagelsene med hensyn til større lesjoner ble bekreftet, mens de minste lesjoner ble i mindre grad økt.

30

Hos en tredje HCC-pasient behandlet ved 800 mcg/m<sup>2</sup> ble en mindre reaksjon registrert etter 3 sykler.

35

Disse aktivitetsdataene viser at MMDX-kjemoterapi gjennom den hepatiske arterien er virksom for pasienter med leverkreft ved en MMDX-dosering mye lavere enn den som anvendes ved den intravenøse veien, og reduserer i stor grad den farlige systemiske eksponeringen og derfor toksisitet av MMDX.

P a t e n t k r a v

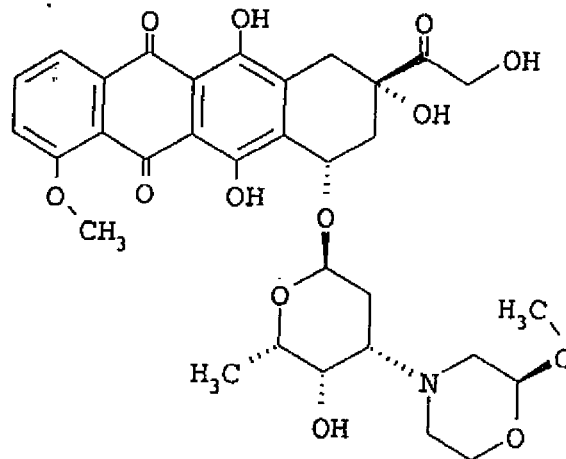
1.

Anvendelse av metoksymorfolinodoksorubicin (MMDX) med formel

5

10

15



for fremstilling av et legemiddel formulert for intrahepatisk administrering, ved  
 behandling av en levertumor hos et menneske.

20

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor levertumoren er en tumor som er primært begrenset til  
 leveren.

25

3.

Anvendelse ifølge krav 2, hvor tumoren som er primært begrenset til leveren er en  
 hepatocellulær karcinom (HCC) eller en cholangiokarcinom .

4.

30

Anvendelse ifølge krav 2, hvor tumoren er levermetastase.

5.

Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori den intrahepatiske  
 administreringen av MMDX er skjer via leverarterien.

35

6.  
Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori MMDX administreres som en infusjon på fra ca. 15 minutter til ca. 30 minutter hver 4. uke.
- 5 7.  
Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori MMDX administreres som en 5-10 minutters bolus hver 8. uke.
8.  
10 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori MMDX administreres med et middel som forblir selektivt i en levertumor etter dets injeksjon via leverarterien.
9.  
15 Anvendelse ifølge krav 8, hvori middelet er iodisert olje.
10.  
Anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvori MMDX administreres i en dose som varierer fra ca. 100 mcg/m<sup>2</sup> til ca. 1000 mcg/m<sup>2</sup>.
- 20 11.  
Anvendelse ifølge krav 10, hvori MMDX administreres i en dose som varierer fra ca. 100 mcg/m<sup>2</sup> til ca. 800 mcg/m<sup>2</sup>.
- 25 12.  
Anvendelse ifølge krav 11, hvori dosen er 200 mcg/m<sup>2</sup>.
13.  
En farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d  
30 at den innbefatter som en aktiv bestanddel MMDX og et farmasøytisk akseptabelt middel i form av iodisert olje som forblir selektivt i en levertumor etter dets injeksjon via leverarterien.
14.  
35 Anvendelse av en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 13 for fremstilling av et medikament for behandling av en levertumor.

15.

Anvendelse i følge krav 14, hvor medikamentet er formulert for intrahepatisk administrering.