



(12) PATENT

(11) 346575

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20170956	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.11.20 PCT/EP2006/068656
(22)	Inng.dag	2017.06.13	(85)	Videreføringsdag	2017.06.13
(24)	Løpedag	2006.11.20	(30)	Prioritet	2006.09.14, EP, 06120660 2005.11.21, GB, 0523658.3 2006.01.19, GB, 0601082.1 2006.02.10, GB, 0602747.8 2006.04.21, GB, 0607942.0 2006.05.10, GB, 0609272.0 2006.05.18, GB, 0609912.1
(41)	Alm.tilgj	2008.08.12			
(45)	Meddelt	2022.10.17			
(62)	Avdelt fra	20161045, 2016.06.22			
(73)	Innehaver	Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	David Lebwohl, 55 Pomeroy Road, NJ07940 MADISON, USA Peter Wayne Marks, 145 Rimmon Road, CT06525-1913 WOODBRIDGE, USA			
(74)	Fullmektig	ZACCO NORWAY AS, Postboks 488, 0213 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin i behandling av carcinoid eller småøyet celle cancer		
(56)	Anførte publikasjoner			
(57)	Sammendrag			

En fremgangsmåte for å behandle endokrine tumorer ved administrering av en mTOR hemmer, valgfritt i kombinasjon med et annet medikament.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører anvendelsen av 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin som den eneste medikamentsubstans i behandling av carcinoid- eller småøyet celle-tumorbehandling.

- 5 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin er en mTOR hemmer og som anvendt her er en forbindelse som målretter intracellulært mTOR ("pattedyrmål for rapamycin"). mTOR er et familiemedlem av fosfatidylinositol 3-kinase (P13-kinase) relatert kinase. Forbindelsen rapamycin og andre mTOR hemmere hemmer mTOR aktivitet via et kompleks med dets intracellulære reseptor FKBP12 (FK506-bindingsprotein 12).
 10 mTOR modulerer translasjon av spesifikke mRNA'er via reguleringen av fosforyleringstilstanden til flere forskjellige translasjonsproteiner, hovedsakelig 4E-PB1, P70S6K (p70S6 kinase 1) og eEF2.

- mTOR hemmeren ifølge oppfinnelsen er 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin, her også
 15 betegnet som "forbindelse A".

- mTOR hemmere, på basis av observert aktivitet, er funnet å være nyttige f. eks. som immunundertrykkere, f. eks. i behandlingen av akutt allograft avstøtning og har i tillegg potente antiproliferative egenskaper som gjør at de er nyttige for cancer kjemoterapi,
 20 spesielt for behandlingen av solide tumorer, spesielt fremskredne solide tumorer.

- Endokrine, f. eks. neuroendokrine tumorer (NET'er), finnes i det endokrine system. Carcinoidtumorer er en spesiell type tumor, generelt klassifisert som endokrine tumorer. Carcinoidtumorer tilhører familien neuroendokrine tumorer som kommer fra det
 25 neuroendokrine celledsystemet. I fordøyelseskanalen så utvikles disse tumorer dypt i slimhinnen, gror sakte og utvider seg inn i den underliggende underslimhinne og slimhinneoverflaten. Dette resulterer i dannelsen av små harde knuter som eser inn i tarm-lumen. Pankreatiske neuroendokrine tumorer (småøye celledtumorer), som tidligere ble klassifisert som APUDomas (tumorer i aminforløperopptak og
 30 dekarboksyleringssystemet), omfatter mindre enn halvdelen av alle neuroendokrine tumorer og kun 1-2 % av alle pankreatiske tumorer. Pankreatiske NET'er kan oppstå enten i pankreas (insulinomaer, glucagonomaer, ikke-fungerende pankreatiske NET'er, pankreatiske NET'er som forårsaker hyperkalsemi) eller ved både pankreatiske og ekstrapankreatiske steder (gastrinomaer, VIPomaer, somatostatinomaer, GRFomaer).
 35 Hormonene utskilt av pankreatiske NET'er er avhengig av celleopprikkelsen og er fysiologisk involvert i et nettverk med autokrin, parakrin, endokrin og neurotransmitter

kommunikasjon. Mens hormonutskillelse ikke observeres i alle tilfeller av pankreatisk NET, så tenderer de tilsynelatende ”ikke-fungerende” (dvs. ikke-utskillende) pankreatiske NET’er å være mer aggressive og til stede med symptomer på tumorstørrelse (se f. eks. Barakat et al, Endocrine-related cancer 2004;11:1-18, og
5 Tomassetti et al, Ann Oncol 2001;12 (Suppl 2):S95-S99).

Alle pankreatiske NET’er, med unntak av 90 % av insulinomaer, har langtidsvirkende metastatisk potensiale. De fleste er åpent ondartede på tidspunktet for diagnose og 60% eller mer til stede med levermetastaser. Den mest vanlige årsaken til død av pankreatisk
10 NET er leversvikt (Warner RRP, Gastroenterology 2005;128:1668-1684/2005).

I en nylig oversikt så er 5-års overlevelsesraten i en serie med 83 etterfølgende pasienter med pankreatiske NET’er blitt rapportert å være 55,3 %, noe som peker mot et medisinsk behov som ikke er dekket for fortsatt behandling i pasienter med
15 pankreatiske NET’er hvis sykdom har utviklet seg etter en eller flere kjemoterapirunder.

Carcinoidtumorer har historisk blitt klassifisert, i henhold til deres opprinnelsesstartpunkt i embryonisk utvikling, som å oppstå fra den forreste tarmen (f. eks. bronkial, lunge- eller magecarcinoid), i midten av tarmen (f. eks. tynntarm- eller
20 blindtarmcarcinoid), eller bakre tarm (f. eks. rektal carcinoid), se f. eks. Kulke M., Cancer Treatment Reviews 2003;29:363-370.

Primære tumorer fra tidlig tarm er begrenset til thymus, lunge, mage og duodenum. Midttarmcarcinoider er lokalisert i det fjerne ileum, cecum og nær colon. Et interessant
25 undersett av denne gruppe er blindtarmcarcinoider, som ofte er godartet og sjelden gir opphav til metastatisk sykdom. Midttarmcarcinoider dominerer de ondartede carcinoidtumorer, spesielt når carcinoidsyndromet er til stede.

Tumorer i bakre tarm er primært lokalisert i det fjerne colon og rektum.
30

Data tyder på at forekomsten av lunge- og magecarcinoid har øket i de to siste tiår.

Ifølge histologiske kriterier så kan carcinoider oppdeles i typiske (TC) og atypiske (AC) carcinoider. Carcinoider kan plasseres i et spekter av neuroendokrine tumorer, i området
35 fra lavgrads ondartet TC til intermediat AC til høygrads storcelle neuroendokrin carcinoma og småcelle lungecarcinoma.

Carcinoide lungetumorer inkluderer f. eks. neuroendokrin carcinoma, Kulchitsky
 cellecarcinoma (KCC), bronkiale carcinoide tumorer, bronkiale adenomaer, typiske
 carcinoider, atypiske carcinoider, carcinoidsyndrom, småcelle carcinomaer, Kulchitsky
 5 celler, argentaffinceller, lungecarcinoider, neuroendokrine lungetumorer, (primære)
 lungeneoplasmaer, bronkolungecarcinoidtumorer, lungeneoplasmaer, lungecancere,
 lungecancere, intrabronkial masse.

Bronkiale carcinoide tumorer kan komme fra neurosekretoriske celler i bronkial
 10 slimhinne og ble tidligere klassifisert som bronkiale adenomaer. Bronkiale carcinoider
 er nå klassifisert som lavgrads ondartede neoplasmaer fordi deres potensiale til å
 forårsake lokal invasjon, deres tendens til lokal tilbakekomst og deres tilfeldige
 metastaser til ekstra-thoraxseter.

15 Bronkiale carcinoider tilhører en gruppe neuroendokrine tumorer som dekker et område
 tumorer fra bronkial carcinoid i den ene enden av spekteret, med en småcelle
 carcinoma, eller muligens storcelle neuroendokrine tumorer i den andre enden. De viser
 et stort område med hensyn på klinisk og biologisk oppførsel, og inkluderer potensialet
 til å syntetisere og utskille peptidhormoner og neuroaminer, spesielt
 20 adrenocorticotropisk hormon (ACTH), serotonin, somatostatin og bradykinin.

Bronkiale carcinoidtumorer kan oppstå fra Kulchitsky celler (argentaffinceller) innen
 den bronkiale slimhinnen. Den dominante distribueringen av celler antas å skje ved
 todelingen av den lobare bronkien. Disse celler er neurosekretoriske celler som tilhører
 25 aminforløperopptak- og dekarboksylering- (APUD) systemet. De har kapasiteten til å
 syntetisere serotonin (5-hydroksytryptamin), 5-hydroksytryptofan, ACTH, norepinefrin,
 bombesin, calcitonin, antidiuretisk hormon (ADH) og bradykinin.

30 Storcelle neuroendokrin carcinoma i lungene er en nylig anerkjent klinisk-patologisk
 eksistens, som skiller seg fra småcelle carcinoma og har en dårlig prognose.

Typiske carcinoidtumorer i lungene representerer den best differensierte og minst
 biologisk aggressive typen av lunge-neuroendokrin tumor. Disse tumorer vokser
 karakteristisk sakte og tenderer til sjelden å metastasere. Atypiske carcinoidtumorer har
 35 et mer aggressivt histologisk og klinisk bilde. De metastaserer med betraktelig høyere
 hastighet enn typiske carcinoidtumorer. Carcinoidsyndrom er blitt rapportert i

sammenheng med veldig store bronkolungecarcinoidtumorer eller i nærværet av metastatisk sykdom. Det er mye sjeldnere i assosiasjon med carcinoider av lungeopprinnelse enn de som oppstår innen fordøyelsessystemet. Endokrine syndromer funnet i assosiasjon med småcellecarcinoma i lungene finnes sjeldnere med carcinoidtumorer i lungene; imidlertid så har noen endokrine abnormaliteter vært tilskrevet både typiske og atypiske lungecarcinoidtumorer.

Carcinoidtumorer i GI-systemet kan vise en aggressiv biologi som ligner den til adenocarcinomaer, spesielt når de er lokalisert i colon, magen og tynntarmen, se f. eks. Modlin IM et al, *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751. For tynntarmcarcinoider, som er den hyppigste årsak til carcinoidsyndrom på grunn av metastatisk sykdom i leveren, så øker forekomsten av metastase proporsjonalt med størrelsen på den primære tumoren (Tomassetti et al 2001, *ibidem*).

Forekomst- og overlevelsedata som er tilgjengelig foreslår at kliniske utprøvinger av nye anticancermedikamenter i pasienter med midttarmcarcinoidtumorer kan tilveiebringe muligheten for å undersøke et udekket medisinsk behov i en voksende del av populasjonen med pasienter med carcinoider.

Carcinoidsyndrom er forårsaket av hypersekresjon av flere hormonprodukter av tumorcellene, inkludert kininer, prostaglandiner, substans P, gastrin, corticotrophin og kromogranin A (se f. eks. Davis et al, *Gynecology & Obstetrics* 1973;137:637-644). Diverse endokrine eller neuroendokrine syndromer kan være initiale kliniske manifestasjoner av enten typiske eller atypiske lungecarcinoidtumorer.

Carcinoidsyndrom, hypercortisolisme og Cushing syndrom, upassende sekresjon av ADH, øket pigmentering sekundært til overskudds MSH og ektopisk insulinproduksjon som resulterer i hypoglycemi er noen av endokrinopatiene som kan produseres av en lungecarcinoidtumor i en pasient som ellers er asymptomatisk.

De mest vanlige symptomene er blodhoste, hoste, tilbakevendende lungeinfeksjon, feber, ubehag i bryst og brystsmerte, ensidig tung pust og kortpustethet, rødming og diaré. Paraneoplastiske syndromer er sjeldne og inkluderer carcinoidsyndrom, Cushing's syndrom og ektopisk veksthormonfrigjørende hormonutskillelse.

Andre sjeldnere symptomer inkluderer hjertemanifestasjoner sekundært til fibrose av endocardium (Jacobsen MB et al, *Eur Heart J* 1995;16:263-268) som kan resultere i

ventilregurgitering (ventil hjertesykdom), med varierende grad av hjertefeil i pasienter med hjertemanifesteringer. Tungpustethet eller astmalignende symptomer, pellagralignende hudlesjoner med hyperkeratose, abdominal smerte, telangiektase og paroksysmal hypotensjon ses også i en rekke pasienter. Pasienter med lungecarcinoid
5 viser ofte symptomer som tilbakevendende lungebetennelse, hoste, blodhoste eller brystsmerte. Hovedmengden av lungecarcinoidtumorer er i det perihilare område. Ektopisk utskillelse av corticotropin fra lungecarcinoidtumorer kan også være årsaken til Cushing's syndrom. Tidlig i forløpet så er symptomene vanligvis episodiske og kan fremkalles av stress, katekolaminer og inntak av mat eller alkohol. I løpet av akutte
10 anfall så faller systolisk blodtrykk vanligvis 20 til 30 mmHg. Endokardial fibrose kan forårsake ventil hjertesykdom, som vanligvis påvirker den proksimale siden til tricuspid- og lungeklaffene og fører til tricuspid utilstrekkelighet og sekundær høyresidet hjertefeil.

15 En nylig oversikt av kjemoterapeutisk behandling av carcinoider rapporterer at sensitiviteten til disse tumorer på forskjellige cytotoksiske medikamenter er lav, og kombinasjon øker ikke deres effektivitet. Basert på deres oversikt av forskjellige kombinasjonsterapier, som inkluderer dakarbazin/fluoruracil eller 5-fluoruracil/epirubicin, så konkluderer forfatterne med at de ikke er i stand til å anbefale
20 en spesifikk kjemoterapeutisk kur for pasienter med godt differensierte neuroendokrine ondartetheter i GI-systemet (Arnold R, Rinke A et al, Clinical Gastroenterology 2005; 19(4):649-656). Den tilsynelatende ildfastheten til slike tumorer mot nåværende tilgjengelig terapier peker på et udekket medisinsk behov for behandling i denne pasientpopulasjon.

25

Multipel endokrin neoplasia type 1 (MEN 1) er en relativt uvanlig arvelig sykdom. Individuer som arver genet for MEN 1 har en økt sjanse for å utvikle overaktivitet og forstørrelse av visse endokrine kjertler. De endokrine kjertlene som oftest påvirkes av MEN 1 er parathyroid, pankreas og hypofysekjertlene. Nesten alle som arver MEN 1
30 utvikler overaktivitet av parathyroidkjertlene (hyperparathyroidisme) på et eller annet trinn i deres liv. De andre endokrine kjertlene blir sjeldnere overaktive, imidlertid så vil mennesker som arver MEN 1 vanligvis utvikle overaktivitet i mer enn en endokrin kjertel. Overaktivitet i forskjellige endokrine kjertler kan skje samtidig eller på forskjellig tid i løpet av en persons liv. MEN 1 kan føre til overaktivitet og forstørring
35 av de tre endokrine kjertlene som er nevnt over (de endokrine kjertlene som starter med bokstaven "p"). Mennesker som arver genet for MEN 1 er predisponert for å utvikle en

overaktivitet i hormonproduksjon fra de parathyroide kjertlene, hypofysen og pancreas (det er derfor leger vil måle hormoner i blodet for å sjekke overproduksjon av hvert spesifikt hormon). Øket hormonproduksjon er vanligvis assosiert med forstørring av disse kjertler. Endokrin kjertelforstørring og hormonoverproduksjon skjer vanligvis ikke i alle områder i en endokrin kjertel på samme tidspunkt. Noen deler av overaktive endokrine kjertler vokser hurtigere enn andre, og produserer mer hormon enn andre deler av den samme kjertelen. Delene til en endokrin som vokser blir hurtig ”klumpete”. Disse klumpene er vanligvis godartede. Godartede klumper i endokrine kjertler er kjent som adenomaer.

10

Adenomaer er godartede (de har ikke kreft) og sprer seg ikke til andre deler av kroppen. Det ble funnet at 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin kan anvendes som eneste aktive ingrediens for behandling av carcinoid eller småøyet celle cancer, der kromogranin A-verdi hos pasienten måles og en reduksjon av kromogranin A observeres etter 12 uker.

15

I henhold til de bestemte funnene så tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen: 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse som den eneste medikamentsubstans ved behandling av en pasient som har carcinoid eller småøyet celle cancer, der kromogranin A-verdi hos pasienten måles og en reduksjon av kromogranin A observeres etter 12 uker.

20

Endokrine tumorer som indikert her inkluderer f. eks. neuroendokrine tumorer, som f. eks. inkluderer carcinoidtumorer, pankreatiske neuroendokrine tumorer og tumorer i parathyroid, pancreas og hypofysekjertler.

25

Carcinoidtumorer som indikert her inkluderer f. eks. vanlige og uvanlige carcinoider, i området fra lavgrads ondartet vanlig til intermediat uvanlig til høygrads storcelle neuroendokrin carcinoma og småcelle lungecarcinoma; som f. eks. inkluderer carcinoider som oppstår fra

30

- den forreste tarmen, f. eks. bronkiale, lunge- eller magecarcinoider, som f. eks. inkluderer primære tumorer i fremre tarm begrenset til thymus, lunge, mage og duodenum; f. eks. carcinoidtumorer i GI-systemet, f. eks. lokalisert i colon, mage eller tynntarm, f. eks. tynntarmcarcinoider, f. eks. som inkluderer

35

- midtre tarm, f. eks. tynntarm- eller blindtarmcarcinoider, f. eks. lokalisert i det distale ileum, cecum og proksimal colon, eller
- bakre tarm, f. eks. rektale carcinoider.

5 Carcinoid lungetumorer som indikert her inkluderer f. eks. neuroendokrin carcinoma, Kulchitsky cellecarcinoma (KCC) (Kulchitsky celler, argentaffinceller), bronkiale carcinoidtumorer, bronkiale adenomaer, f. eks. som inkluderer bronkiale adenomaer slik som en småcellecarcinoma og storcelle neuroendokrine tumorer, vanlige carcinoider eller uvanlige carcinoider assosiert med stor bronkolungekarcinoidtumorer eller
 10 småcelle carcinomaer, lungecarcinoider, neuroendokrine lungetumorer, storcelle neuroendokrin carcinoma i lungen, (primær) lungeneoplasma, bronkolungecarcinoider, lungeneoplasma, lungecancer, lungecancer, intrabronkial masse.

Pankreatiske neuroendokrine tumorer som indikert her inkluderer f. eks. småøyet celle
 15 tumorer, APUDomaer, insulinomaer, glukagonomaer, ikke-fungerende pankreatiske NET'er, pankreatiske NET'er assosiert med hyperkalsemi, gastrinomaer, VIPomaer, somatostatinomaer, GRFomaer.

Endokrine eller neuroendokrine tumorsymptomer som indikert her inkluderer f. eks.
 20 hoste med blod, hoste, tilbakevendende lungeinfeksjon, feber, ubehag i brystet og brystsmerte, unilateral piping, kortpustethet, rødning og diaré, endokrine eller neuroendokrine syndromer carcinoid syndrom, som f. eks. inkluderer manifestering av enten vanlige eller uvanlige lungecarcinoidtumorer, Cushing's syndrom, upassende utskillelse av ADH, øket pigmentering sekundært til overskudds MSH, og ektopisk
 25 insulinproduksjon som resulterer i hypoglykemi, ektopisk veksthormonfrigivende hormonsekresjon, ektopisk sekresjon av corticotropin, hjertemanifesteringer sekundært til fibrose av endocardium (endokardial fibrose), klaffregurgitasjon (klaff hjertesykdom), tricuspid utilstrekkelighet, sekundær høyresidet hjertefeil, piping eller astmalignende symptomer, pellagralignende hudlesjoner med hyperkeratose,
 30 magesmerter, telangiectasi og paroksysmal hypotensjon, tilbakevendende lungebetennelse, hoste, brystmerter.

Tumorer i parathyroid, pancreas og hypofysekjertler som indikert her inkluderer f. eks.
 hypofysetumorer, nervesystemtumor, slik som adenomaer, multippel endokrin neoplasi
 35 type 1 (MEN 1).

Der hvor tidligere og heretter en tumor, en tumorsykdom, en carcinoma eller en cancer blir nevnt, så er også metastaser i det opprinnelige organet eller vevet og/eller i enhver annen lokalisering omfattet alternativt eller i tillegg, uansett hvilken lokalisering av tumoren og/eller metastasen har.

5

Lidelser assosiert med endokrine tumorer inkluderer endokrine eller neuroendokrine tumorsymptomer, slik som indikert over. Lidelser inkluderer sykdommer.

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin kan anvendes alene eller med e eller flere, minst ett, farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

10

Behandling av lidelser (sykdommer) i henhold til den foreliggende oppfinnelsen inkluderer profylakse (forhindring).

15

For slik behandling så vil den passende dosen selvsagt variere, avhengig av for eksempel den kjemiske naturen og de farmakokinetiske dataene til en forbindelse som anvendes, den individuelle verten, administreringsmåten og naturen og alvorligheten til tilstandene som blir behandlet. Imidlertid så inkluderer generelt, for å få tilfredsstillende resultater i større pattedyr, for eksempel mennesker, en indikert daglig dose et område

20

- fra ca. 0,0001 g til ca. 1,5 g, slik som 0,001 g til 1,5 g;
- fra ca. 0,001 mg/kg kroppsvekt til ca. 20 mg/kg kroppsvekt, slik som 0,01 mg/kg kroppsvekt til 20 mg/kg kroppsvekt,

25

for eksempel administrert i oppdelte doser opp til fire ganger per dag.

30

40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse som den eneste medikamentsubstans ved behandling av en pasient som har carcinoid eller småøyet celle cancer, eller farmasøytisk sammensetning tilveiebrakt av den foreliggende oppfinnelsen, kan administreres som passende, f. eks. i doser som er kjent for 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin, ved enhver administreringsrute, f. eks. enteralt, f. eks. oralt, eller parenteralt. For eksempel så kan everolimus administreres, f. eks. oralt, i doser fra 0,1 mg opp til 15 mg, slik som 0,1 mg til 10 mg, f. eks. 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg, mer ønskelig fra 0,5 mg til 10 mg, f. eks. i formen av (oppløselige) tabletter; f. eks. som omfatter everolimus i formen av en fast dispersjon; f.

35

eks. en ukentlig dose kan inkludere opp til 70 mg, f. eks. 10 til 70, slik som 30 til 50 mg, avhengig av sykdommen som skal behandles.

Farmasøytiske sammensetninger i henhold til den foreliggende oppfinnelsen kan
5 produseres ifølge, f. eks. analogt, en fremgangsmåte som konvensjonelt, f. eks. ved å blande, å male, å overtrekke, å oppløse eller å frysetørke. Enhetsdoseringsformer kan inneholde for eksempel fra ca. 0,1 mg til ca. 1500 mg, slik som 1 mg til ca. 1000 mg.

I et annet foretrukket aspekt så tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen enhver
10 farmasøytisk sammensetning eller anvendelse av 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for å behandle carcinoidtumorer.

Cancerbehandling, slik som behandling av carcinoid eller småøyet celle cancer med 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin eneste medikamentsubstans, kan være assosiert med
15 strålingsterapi. Behandling av carcinoid eller småøyet celle cancer med 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin eneste medikamentsubstans kan være en andre linje behandling, f. eks. etter behandling med et annet anticancermedikament.

I hvert tilfelle hvor siteringer av patentsøknader eller vitenskapelige publikasjoner blir
20 gitt, er på samme måte de farmasøytisk akseptable saltene av dem, de korresponderende racematene, diastereoisomerene, enantiomerene, tautomerene så vel som de korresponderende krystallmodifikasjonene av de ovenfor utgreiede forbindelsene der hvor de er til stede, f. eks. oppløsninger, hydrater og polymorfer, som er utgreid deri, omfattet.

25 Strukturen av medikamentsubstansene identifisert ved kodenommere, generiske eller varenavn kan tas fra Internett, reell utgave av standardkompendiet "The Merck Index" eller fra databaser, f. eks. Patents International, f. eks. IMS World Publications, eller publikasjonene som er nevnt over og under.

30 Bruken av 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin som eneste medikamentsubstans ved behandling av carcinoid eller småøyet celle cancer, som er spesifisert over kan demonstreres *in vitro*, i dyretest fremgangsmåter så vel som i klinikk, for eksempel i henhold til fremgangsmåtene som heretter blir beskrevet.

35

A. In vitro

A.1 Antiproliferativ aktivitet i kombinasjon med andre midler

En cellelinje, f. eks. den forbindelse A resistente A549 linjen (IC_{50} i lavt nM område) versus den komparative forbindelse A resistente KB-31 og HCT116 linjen (IC_{50} i det mikromolare område), tilsettes til 96-brønners plater (1500 celler/brønn i 100 μ l medium) og blir inkubert i 24 timer. Deretter ble en to gangers fortyningsserie av hver forbindelse (en mTOR hemmer forskjellig fra forbindelse A eller et kjent kjemoterapeutisk middel) laget i separate rør (start ved 8 x IC_{50} til hver forbindelse) enten alene eller i parede kombinasjoner, og fortyningene tilsettes til brønnene.

Cellene ble så reinkubert i 3 dager. Metylen blå farging utføres på dag 4 og mengden av bundet farge (proporsjonalt med antallet overlevende celler som binder seg til fargen) bestemmes. IC_{50} blir deretter bestemt ved å anvende CalcuSyn-programmet, som tilveiebringer et mål for interaksjonen, nemlig den såkalte ikke-eksklusive kombinasjonsindeksen (CI), hvor: $CI \sim 1$ = interaksjonen er nesten additiv; 0,85-0,9 = lett synergisme; $< 0,85$ = synergi. I denne analysen så viser mTOR hemmere, f. eks. forbindelsen A, interessant antiproliferativ aktivitet i kombinasjon med et annet kjemoterapeutisk middel, f. eks. slik som definert over, f. eks. i kombinasjon med somastatin eller en somastatinanalog.

B. In vitro analyse

Fosforyleringsstatusen til nedstrøms markører S6 (hemmeren av S6K1 aktivitet) blir anvendt som en avleser, og reflekterer den øyeblikkelige farmakodynamiske effekten av mTOR hemmeren, f. eks. i p70S6 kinase 1 (S6K1) analysen, se f. eks. WO2005064343. Carcionoid kraft kan bestemmes ved å måle kromogranin A som blant annet hyperutskilles i carcionoide celler, se f. eks. Davies et al, Gynecology & Obstetrics 1973; 137:637-644.

30

C. In vitro studier

Forbindelse A er i stand til å gjenvinne aktivitet av endokrine midler, som østrogenhemmere og/eller aromatasemhemmere i celler som på annen måte er resistente for endokrinmiddelbehandling. Flere studier har tydet på avvikende aktivitet av Akt-

35

kinasen som en signifikant mekanisme som gjør at brystcancertumorer ikke responderer på endokrin terapi.

D. Kliniske utprøvningsstudier

5

I kliniske utprøvningsstudier som involverer pasienter som har carcinoid eller småøyet celle cancer så kan hemming av S6K1 aktivitet og en reduksjon av kromogranin A observeres når enten forbindelse A gis alene eller en kombinasjon av Sandostatin LAR® (30 mg daglig) og forbindelse A (5 mg daglig). Responseevaluering kan utføres hver 12. uke. Varighet av studie: 6 måneder).

10

Synergistiske effekter av slik kombinasjon blir også skaffet til veie.

Videre kliniske studier som anvender forbindelse A i en mengde på 5 mg eller 10 mg daglig (5 til 70 mg ukentlig) i monoterapi, og i kombinasjonsterapi sammen med f. eks. 30 mg av Sandostatin LAR® daglig, undersøkes for eksempel.

15

En randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert studie av forbindelse A i 420 pasienter som mottar terapi med Sandostatin LAR® for fremskreden midtre tarm carcinoide tumorer. Pasienter fortsetter grunnlinje Sandostatin LAR® terapi og randomiseres for å motta forbindelse A 10 mg/dag eller placebo. Primært endepunkt er progresjon fri overlevelse (PFS). Sekundære endepunkter inkluderer total overlevelse, carcinoidassosierte symptomer for rødming og diaré, farmakinetikk og farmadynamikk. For virkningsbedømmelsesprogresjon og respons bedømmes per RECIST kriterier. På grunn av naturen til neuroendokrine tumorer så må alle pasienter ha trifasiske CT-scanninger eller MRI. Scanninger repeteres hver annen måned. Hensikt: Forbindelse A i kombinasjon med Sandostatin LAR® for behandling av fremskreden progresserende midtarm tumor (carcinoid tumor).

20

25

En enkel-arm placebokontrollert studie av forbindelse A 10 mg/dag i 100 pasienter med målbare fremskredne (metastatiske eller uresenterbare), pankreatiske, neuroendokrine tumorer (småøyet celletumor) etter at cytotoxisk kjemoterapi har mislykkes som en monoterapi. Primært mål er å bestemme responshastigheten. En gruppe på 44 pasienter som mottar kronisk behandling med Sandostatin LAR® for sekretoriske pankreatiske tumorer ble også behandlet med forbindelse A, 10 mg per dag, i tillegg til Sandostatin LAR®.

30

35

P a t e n t k r a v

1.

- 40-O-(2-hydroksyetyl)-rapamycin for anvendelse som den eneste medikamentsubstans
5 ved behandling av en pasient som har carcinoid eller småøyet celle cancer, der
kromogranin A-verdi hos pasienten måles og en reduksjon av kromogranin A
observeres etter 12 uker.