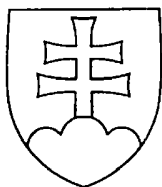


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1878-2001

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 6. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky:
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/13821**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/78247**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

A61F 2/02,
A61K 9/20,
A61K 9/48,
A61K 9/64

(71) Prihlasovateľ: **Baker Norton Pharmaceuticals, Inc., Miami, FL, US;**

(72) Pôvodca: **Gutierrez-Rocca Jose C., Miami, FL, US;**
Cacace Janice L., Miami, FL, US;
Selim Sami, Irvine, CA, US;
Testman Robert, Corona, CA, US;
Rutledge J. Michael, Riverdale, NY, US;

(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Orálne farmaceutické zmesi obsahujúce taxány a spôsoby liečenia s ich využitím**

(57) Anotácia:
Farmaceutické kompozície na orálne podávanie subjektom – cicavcom obsahujú taxán alebo taxánový derivát (napr. paclitaxel alebo docetaxel) ako aktívnu zložku a vehikulum zahŕňajúce aspoň 30 % hmotnostných nosiča pre taxán, pričom uvedený nosič má hodnotu HLB najmenej približne 10. Kompozície môžu obsahovať aj 0 – 70 % kosolubilizátora znižujúceho viskozitu. Kompozície môžu byť zahrnuté do konvenčných orálnych farmaceutických liekových foriem, alebo môžu byť vo forme dvojdielného medikamentu, kde prvá časť obsahuje taxán v solubilizačnom vehikule a druhá časť obsahuje nosič pre taxán na podporu orálnej absorpcie. Sú uvedené aj spôsoby liečby chorobných stavov reagujúcich na taxán s využitím nových kompozícií, kde kompozície možno podávať samotné alebo v spojení s prostriedkom zlepšujúcim orálnu biologickú dostupnosť.

SK 1878-2001 A3

Orálne farmaceutické kompozície obsahujúce taxány a spôsoby liečby s ich využitím

Oblasť techniky

Vynález sa týka kompozícií na orálne podávanie paclitaxelu a príbuzných taxánov ľudským pacientom a spôsobov liečby s použitím takých kompozícií.

Doterajší stav techniky

Mnoho cenných farmakologicky aktívnych zlúčenín nemožno účinne podávať orálnou cestou ľudským pacientom v dôsledku slabej alebo nekonzistentnej systémovej absorpcie z gastrointestinálneho traktu. Tieto farmaceutické prostriedky sa preto všeobecne podávajú intravenóznymi cestami, čo vyžaduje zásah lekára alebo iného zdravotníckeho odborníka, s čím je spojené značné nepohodlie a potenciálna lokálna trauma pre pacienta a v prípade istých IV infúzií dokonca aj podávanie v nemocničnom prostredí s chirurgickým prístupom.

Jednou z dôležitých tried cytotoxických prostriedkov, ktoré pri orálnom podaní ľudským pacientom nie sú bežne biologicky dostupné, sú taxány, medzi ktoré patrí paclitaxel, jeho deriváty a analógy. Paclitaxel (v súčasnosti ho predáva pod názvom TAXOL® Bristol-Myers Squibb Oncology Division) je prírodný diterpénový produkt izolovaný z tisu krátkolistého (*Taxus brevifolia*). Patrí do taxánovej rodiny terpénov. Prvýkrát ho izolovali v roku 1971 Wani a kol. (J. Am. Chem. Soc, 93:2325, 1971), ktorí charakterizovali jeho štruktúru chemickými a röntgenovými kryštalografickými metódami. Jeden z mechanizmov jeho účinku sa týka schopnosti paclitaxelu viazať tubulín a tým inhibovať rast rakovinových buniek. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77: 1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 222:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256: 10435-10441 (1981).

Paclitaxel bol schválený na klinické použitie pri liečbe odolnej rakoviny vaječníkov v Spojených štátoch (Markman a kol., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire a kol., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989). Je účinný pri chemoterapii na niekoľko typov neoplaziem vrátane prsníkových (Holmes a kol., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991) a tiež bol schválený na liečbu

rakoviny prsníkov. Je potenciálnym kandidátom na liečbu neoplaziem v koži (Einzig a kol., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46), rakoviny pľúc a karcinómov hlavy a krku (Forastire et al. Sem. Oncol., 20:56, 1990). Táto zlúčenina vykazuje aj potenciál na liečbu polycystickej obličkovej choroby (Woo a kol., Nature, 368:750, 1994) a malárie.

Paclitaxel je len mierne rozpustný vo vode a toto spôsobilo výrazné problémy vo vývoji vhodných injektovateľných a infúzných prípravkov užitočných pri protirakovinovej chemoterapii. Niektoré prípravky paclitaxelu na IV infúziu boli vyvinuté s použitím látky CREMOPHOR EL™ (polyetoxylovaný ricínový olej) ako nosiča liečiva vzhľadom na nerozpustnosť paclitaxelu vo vode. Napríklad paclitaxel používaný v klinických testoch pod záštitou NCI bol formulovaný v 50 % CREMOPHOR EL™ a 50 % bezvodého alkoholu. Keď sa však CREMOPHOR EL™ podáva intravenózne, je sám osebe toxický a spôsobuje vazodilatáciu, sťažené dýchanie, letargiu, hypotenziu a smrť u psov. Tiež sa predpokladá, že je aspoň sčasti zodpovedný za reakcie alergického typu pozorované počas podávania paclitaxelu, hoci existujú určité dôkazy, že paclitaxel samotný môže vyprovokovať akútne reakcie dokonca aj v neprítomnosti Cremophoru.

V snahe zvýšiť rozpustnosť paclitaxelu a vyvinúť bezpečnejšie klinické prípravky sa uskutočnili štúdie orientované na syntézu analógov paclitaxelu, kde poloha 2' a/alebo 7 je derivatizovaná skupinami, ktoré zvyšujú rozpustnosť vo vode. Tieto snahy viedli k prekurzorom liečiv, ktoré sú rozpustnejšie vo vode ako pôvodná zlúčenina a ktoré po aktivácii vykazujú cytotoxické vlastnosti. Do jednej dôležitej skupiny takých prekurzorov patria 2'-óniové soli paclitaxelu a docetaxelu, konkrétne 2'-metylpýridínium mezylátové (2'-MPM) soli.

Paclitaxel sa veľmi slabo vstrebáva, keď sa podáva orálne (menej ako 1%); pozrite Eiseman a kol., Second NCI Workshop on Taxol and Taxus (sept. 1992); Suffness a kol. in Taxol Science and Applications (CRC Press 1995). Eiseman a kol. naznačujú, že paclitaxel má biologickú dostupnosť pri orálnom podaní 0 % a Suffness a kol. udávajú, že orálne podávanie paclitaxelu sa zdá byť nemožné, pretože sa pri orálnom podávaní až do 160 mg/kg/deň nezistila žiadna protinádorová účinnosť. Z tohto dôvodu sa paclitaxel v rámci doterajšieho stavu

techniky nepodával ľudským pacientom orálne a určite nie v priebehu liečby chorôb reagujúcich na paclitaxel.

Docetaxel (N-debenzoyl-N-tercbutoxykarbonyl-10-deacetyl paclitaxel) je komerčne dostupný ako TAXOTERE® (Rhone-Poulenc-Rorer S.A.) v parenterálnej forme na liečbu rakoviny prsníka. Doposiaľ sa vo vedeckej literatúre nevyskytli zmienky o orálnej absorpcii docetaxelu u zvierat alebo pacientov.

Uvažovalo sa, že v niektorých prípadoch slabá alebo žiadna biologická dostupnosť liečiva, akým je paclitaxel, po orálnom podaní je výsledkom aktivity viacliekového transportéra, na membránu viazaného P-glykoproteínu, ktorý funguje ako na energii závislý transport alebo výtoková pumpa na zníženie intracelulárnej akumulácie liečiva vypudzovaním xenobiotík z bunky. Tento P-glykoproteín bol identifikovaný v normálnych tkanivách sekrečného endotelu, ako je napríklad žľčová výstelka, kefkový lem buniek proximálneho tubulu v obličke a luminálny povrch čreva a vaskulárne endotelové bunky tvoriace výstelku krvnej mozgovej bariéry, placenty a testes.

Predpokladá sa, že P-glykoproteínová výtoková pumpa bráni niektorým farmaceutickým zlúčeninám v prechode cez slizničné bunky tenkého čreva a teda v absorpcii do systémového obehu. Ukázalo sa, že P-glykoproteín je inhibovaný niekoľkými známymi necytotoxickými farmakologickými prostriedkami, ku ktorým medzi inými patrí cyklosporín A (známy aj ako cyklosporín), verapamil, tamoxifen, chinidín a fenotiazíny. Mnohé z týchto štúdií boli zamerané na dosiahnutie vyššej akumulácie intravenózne podávaných cytotoxických liečiv vnútri nádorových buniek. Uskutočnili sa klinické skúšky s cieľom sledovať účinky cyklosporínu na farmakokinetiku a toxicitu paclitaxelu (Fisher a kol., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 13: 143, 1994); doxorubicínu (Bartlett a kol., J. Clin. Onc. 12:835-842, 1994); a etopozidu (Lum a kol., J. Clin. Onc. 10:1635-42, 1992), čo sú protirakovinové prostriedky, o ktorých je známe, že podliehajú viacliekovej rezistencii (MDR - multidrug resistance). Tieto skúšky ukázali, že pacienti, ktorí dostávali intravenózný cyklosporín pred protirakovinovými liečivami alebo spolu s nimi, mali vyššie krvné hladiny týchto liečiv, pravdepodobne v dôsledku zníženého telesného klirensu, a vykazovali očakávanú toxicitu pri podstatne nižších dávkach. Tieto nálezy naznačovali, že súbežné podávanie cyklosporínu potláča MDR pôsobenie P-

glykoproteínu, čo umožňuje vyššiu intracelulárnu akumuláciu terapeutických prostriedkov. Všeobecnú diskusiu o farmakologických implikáciách na klinické použitie P-glykoproteínových inhibítorov pozrite v Lum a kol., Drug Resist. Clin. Onc. Hemat, 1: 319-336 (1995); Schinkel a kol., Eur. J. Cancer, 31A:1295-1298 (1995).

Vo vyššie opísaných štúdiách týkajúcich sa použitia cyklosporínu na zvýšenie krvných hladín farmaceutických prostriedkov sa účinné protinádorové prostriedky a cyklosporín podávali intravenózne. V týchto publikáciách sa nenaznačuje, že cyklosporín by sa dal podávať orálne, aby sa podstatne zvýšila biologická dostupnosť orálne podávaných protirakovinových liečiv a iných farmaceutických prostriedkov, ktorú sú samy osebe slabo absorbované z čreva bez toho, aby došlo k vysoko toxickým vedľajším účinkom. Žiadne z publikovaných štúdií neposkytli žiadny režim na realizáciu účinného orálneho podávania slabo biologicky dostupných liečiv, ako je paclitaxel, ľuďom, napríklad s uvedením príslušných intervalov dávok a časov podávania pre špecifické cieľové liečivá a prostriedky zlepšujúce biologickú dostupnosť, ktoré by boli najvhodnejšie na podporu orálnej absorpcie každého cieľového liečiva alebo triedy liečiv.

V publikovanej PCT prihláške WO 95/20980 (uverejnená 10.8.1995) Benet a kol. uvádzajú údajný spôsob na zvýšenie biologickej dostupnosti orálne podávaných hydrofóbných farmaceutických zlúčenín. Tento spôsob obsahuje orálne podávanie takých zlúčenín pacientovi súbežne s biologickým podporným prostriedkom obsahujúcim inhibítor enzýmu cytochrómu P450 3A alebo inhibítor P-glykoproteínom sprostredkovaného membránového transportu. Benet a kol. však neuvádzajú prakticky žiadne prostriedky na zistenie toho, ktoré prostriedky zlepšujúce biologickú dostupnosť zlepšia dostupnosť špecifických „cieľových“ farmaceutických zlúčenín, ani nenaznačujú špecifické dávky, časové plány alebo režimy podávania zlepšujúcich alebo cieľových prostriedkov. Hoci prihláška Beneta et al. uvádza tucty potenciálnych zlepšujúcich prostriedkov (inhibítory P450 3A) a cieľových liečiv (substráty P450 3A), jediná kombinácia zlepšujúcej látky a prostriedku podporovaná akýmkoľvek experimentálnymi dôkazmi v prihláške je ketokonazol ako zlepšujúca látka a cyklosporín A ako cieľové liečivo.

Pri popise všeobecných charakteristík zlúčenín, ktoré možno použiť ako biologické zlepšujúce prostriedky znížením transportnej aktivity P-glykoproteínu, Benet a kol. naznačujú, že ide o hydrofóbne zlúčeniny, ktoré vo všeobecnosti obsahujú (ale nemusia obsahovať) dva koplanárne aromatické kruhy, kladne nabitú dusíkovú skupinu alebo karbonylovú skupinu - trieda, ktorá zahŕňa obrovský počet zlúčenín, z ktorých väčšina by nezabezpečila požadovanú aktivitu zlepšujúcu absorpciu v prípade špecifických cieľových prostriedkov. Navyše triedy cieľových prostriedkov uvádzané Benetom a kol. zahŕňajú veľkú väčšinu farmaceutických prostriedkov uvedených v Physician's Desk Reference. Tieto kritériá zahrnutia nemajú žiadnu hodnotu pre lekárov v praxi, ktorí hľadajú bezpečné, praktické a účinné spôsoby orálneho podávania špecifických farmaceutických prostriedkov.

Vo všeobecnosti Benet a kol. neposkytujú žiadny návod, podľa ktorého by mohli postupovať odborníci v oblasti medicíny a farmácie, aby identifikovali vhodné kombinácie biologického zlepšujúceho prostriedku a cieľového liečiva, alebo aby navrhli špecifické liečebné režimy a časové plány, ktoré by zabezpečili terapeutickú účinnosť cieľových prostriedkov pri orálnom podaní ľudským pacientom. Benet a kol. takisto neposkytujú žiadnu informáciu o tom, ako by sa paclitaxel a iné taxány dali podávať orálne ľuďom pri terapeutickú účinnosti a prijateľnej toxicite.

V publikovanej PCT prihláške WO 97/15269, ktorá zodpovedá patentovej prihláške USA poradové č. 08/733,142 (prarodič predloženej prihlášky) a ktorá je spoločne vlastnená s touto prihláškou, sa uvádza, že rôzne terapeuticky účinné farmaceutické „cieľové prostriedky“, ktoré vykazujú slabú orálnu biologickú dostupnosť, možno biologicky sprístupniť zabezpečením terapeutických krvných hladín aktívnej látky orálnym súbežným podaním istých prostriedkov zlepšujúcich biologickú dostupnosť. Medzi výhodné príklady takých cieľových prostriedkov publikovaných vo WO 97/15269 patria cyklosporíny, napr. cyklosporíny A, D a G. Medzi výhodné príklady cieľových prostriedkov patrí taxánová rodina antineoplastických prostriedkov, najmä paclitaxel. Terapeutické režimy a množstvá dávok na súbežné podanie pre cieľové prostriedky a zlepšujúce prostriedky sú tiež publikované. Všetky poznatky zverejnené v publikovanej prihláške WO 97/15269 sa týmto zahŕňajú odkazom.

Spoločne vlastnená prihláška WO 97/15269 ani žiadna iná publikácia podľa doterajšieho stavu techniky však neopisuje triedy orálnych prípravkov alebo kompozícií obsahujúcich aktívny cieľový prostriedok, napr. paclitaxel, ktoré sú osobitne uspošobené na súbežné podanie s prostriedkom zlepšujúcim orálnu biologickú dostupnosť, aby sa získali terapeutické krvné hladiny cieľových prostriedkov doposiaľ považovaných za nevhodné na orálne podávanie.

Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka orálnych farmaceutických kompozícií obsahujúcich taxánové protinádorové prostriedky, napríklad paclitaxel alebo docetaxel, ktoré pri podaní pacientovi – cicavcovi, s výhodou so súbežným podaním prostriedku zlepšujúceho orálnu biologickú dostupnosť, umožňujú dostatočnú absorpciu taxánového prostriedku z gastrointestinálneho traktu do krvného riečiska, aby sa zabezpečili terapeuticky významné krvné hladiny aktívneho liečiva.

Kompozície podľa vynálezu zahŕňajú vehikulum vrátane nosiča, v ktorom je taxánový prostriedok rozpustený alebo dispergovaný. Toto vehikulum môže zahŕňať aj kosolubilizátor znižujúci viskozitu, ktorý robí vehikulum tekutejším pri telesnej teplote, alebo aspoň znižuje teplotu topenia vehikula pod telesnú teplotu, a môže tiež zabezpečovať zvýšenú rozpustnosť taxánu.

Nosičom používaným v nových kompozíciách je s výhodou neiónová povrchovo aktívna látka (surfaktant) alebo emulgátor s hodnotou hydrofilno-lipofilnej bilancie (HLB) aspoň okolo 10. Kosolubilizátor znižujúci viskozitu je vybraný napríklad spomedzi organických rozpúšťadiel vhodných na orálne podávanie, rastlinných olejov, hydrogenovaného alebo polyoxyetylovaného ricínového oleja, esterov kyseliny citrónovej a nasýtených polyglykolizovaných glyceridov. Ako nosiče v kompozíciách podľa predloženého vynálezu môžu slúžiť aj isté nasýtené polyglykolizované glyceridy.

Nové farmaceutické kompozície obsahujú okolo 2 – 500 mg/ml alebo mg/g taxánu, s výhodou okolo 2 – 50 mg/ml alebo mg/g taxánu. Terapeuticky neaktívne vehikulum obsahuje aspoň 30 % hmotnostných nosiča a okolo 0 – 70 %

kosolubilizátora a môže obsahovať aj konvenčné farmaceutické prísady a pomocné látky, napríklad príchute, farbivá a podobne.

Ďalší aspekt vynálezu sa týka spôsobov liečby pacientov – cicavcov trpiacich chorobnými stavmi reagujúcimi na taxán podávaním orálnych farmaceutických kompozícií podľa vynálezu týmto pacientom, s výhodou so súbežným podaním prostriedku zlepšujúceho orálnu biologickú dostupnosť.

Podrobný popis vynálezu

Orálne farmaceutické kompozície podľa vynálezu obsahujú aspoň dve zložky: aktívny prostriedok zahŕňajúci taxán, s výhodou protinádorový prostriedok paclitaxel alebo docetaxel, a terapeuticky neaktívne vehikulum zahŕňajúce farmaceuticky prijateľný nosič pre uvedený taxán.

Aby sa vyrobili kompozície na orálne podanie, ktoré sú kvapalné alebo aspoň tekuté pri telesnej teplote (okolo 37 °C), čo je všeobecná požiadavka pri orálnej biologickej dostupnosti, v niektorých prípadoch je potrebné pridať do vehikula ďalšiu zložku: kosolubilizátor znižujúci viskozitu, ktorý znižuje viskozitu a zvyšuje tekutosť vehikula pri telesnej teplote a tiež môže zvyšovať množstvo aktívneho prostriedku, ktoré sa môže rozpustiť alebo dispergovať vo vehikule v porovnaní s použitím nosiča samotného.

Nové kompozície môžu zahŕňať viac ako jeden taxán ako aktívnu zložku a viac ako jeden nosič a/alebo kosolubilizátor ako neaktívne zložky vehikula. Vehikulum obsahuje aspoň 30 % hmotnostných nosiča, s výhodou 30 – 90 % hmotnostných. Výhodné nosiče na použitie vo vynáleze sú neiónové surfaktanty alebo emulgátory s hodnotami HLB aspoň okolo 10. Zistilo sa, že také neiónové surfaktanty alebo emulgátory nie sú len kompatibilnými nosičmi pre lipofilné taxány (ktoré sú slabo rozpustné vo vode), ale tiež urýchľujú absorpciu aktívnej zložky z gastrointestinálneho traktu do krvného riečiska.

Medzi výhodné nosiče na použitie vo vynáleze patrí napríklad vitamín E TPGS (d- α -tokoferyl polyetylénglykol 1000 sukcinát, Eastman Chemical Co., Kingsport, TN); nasýtené polyglykolyzované glyceridy ako produkty GELUCIRE™ AND LABRASOL™ (Gattefosse Corp., Westwood, NJ), ktoré obsahujú glyceridy

C₈-C₁₈ mastných kyselín; modifikované ricínové oleje CREMOPHOR™ EL alebo RH40 (BASF, Mt. Olive, NJ); polyoxyetylovaný ester kyseliny stearovej MYRJ™ (ICI Americas, Charlotte, NC); TWEEN™ (ICI Americas) a CRILLET™ (Croda Inc., Parsippany, NJ) polyoxyetylované sorbitanové estery; polyoxyetylované mastné étery BRIJ™ (ICI Americas); modifikované (polyetylén glykolom) glyceridy mandľového a kukuričného oleja CROVOL™ (Croda Inc.); sorbitanové estery kyseliny diizostearovej EMSORB™ (Henkel Corp., Ambler, PA); polyoxyetylované hydroxystearáty SOLUTOL™ (BASF); a β-cyklodextrín. Ako nosiče v predložených kompozíciách možno použiť len tie členy rodín surfaktantov, ktoré majú hodnoty HLB okolo 10 alebo vyššie.

Medzi výhodné kosolubilizátory znižujúce viskozitu patrí napríklad PHARMASOLVE™ (N-metyl-2-pyrrolidón, International Specialty Products, Wayne, NJ); glycerolové alebo propylén glykolové estery kyseliny kaprylovej a kaprínovej MIGLYOL™ (Huls AG, Marl, Nemecko); polyoxyetylované hydroxystearáty (napr. SOLUTOL™ HS 15); polyoxyetylované sorbitanové estery TWEEN™; polyetylén glykolové estery kyseliny kaprylovej a kaprínovej SOFTIGEN™ (Huls AG); modifikované ricínové oleje (napríklad CREMOPHOR™ EL alebo RH 40); rastlinné oleje, napríklad olivový olej, polyoxyetylované mastné étery alebo modifikované ricínové oleje; isté nasýtené polyglykolyzované glyceridy (napríklad LABRASOL™); estery kyseliny citrónovej, napríklad tributylcitrát, trietylitrát a acetyltrietylitrát; propylén glykol, samotný alebo v kombinácii s PHARMASOLVE™; etanol; voda; a polyetylén glykoly s nižšou molekulovou hmotnosťou, napríklad PEG 200 a 400.

Vehikulum obsahuje okolo 0 – 70 % hmotnostných kosolubilizátora, s výhodou okolo 10 – 50 % hmotnostných.

Bude zrejmé, že niektoré z materiálov identifikovaných ako nosiče sa tiež osvedčili ako kosolubilizátory, buď samotné alebo v kombinácii s inými prostriedkami znižujúcimi viskozitu, pre niektoré iné nosiče. Vo všeobecnosti akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom sú paclitaxel alebo iné taxány aspoň mierne rozpustné pri telesnej teplote alebo s miernym zahriatím, možno použiť ako kosolubilizér vo vehikule nových kompozícií. Výhodné kosolubilizátory sú tie,

v ktorých možno solubilizovať aspoň 25 mg/ml paclitaxelu alebo iného taxánu pri približne 20 – 25 °C.

Koncentrácia aktívnej taxánovej zložky alebo zložiek v kompozícii sa môže meniť na základe rozpustnosti aktívneho prostriedku v nosičoch alebo systéme nosič/kosolubilizátor a požadovanej celkovej dávky taxánu, ktorá sa má podať orálne pacientovi. Koncentrácia taxánu sa môže pohybovať od asi 2 do asi 500 mg/ml alebo mg/g vehikula, s výhodou od asi 2 do asi 50 mg/ml alebo mg/g.

Kompozície podľa vynálezu možno pripraviť akýmkoľvek konvenčným spôsobom známym odborníkom vo farmaceutickom odbore na prípravu kvapalných alebo iných tekutých orálnych prípravkov obsahujúcich nosiče surfaktantov a lipofilné aktívne zložky. Keďže väčšina výhodných nosičov je pri laboratórnej teplote veľmi viskózna a v niektorých prípadoch si zachováva pomerne vysokú viskozitu aj po pridaní malého podielu kosolubilizátora, pri príprave nových kompozícií je všeobecne výhodné zmiešať nosiče a kosolubilizátory, ktoré sa majú použiť, pridať taxánovú aktívnu zložku a zahrievať získanú zmes s miešaním, napríklad na približne 40 °C. Tento spôsob umožňuje prípravu čírych roztokov. Isté kosolubilizátory, najmä PHARMASOLVE™, však znižujú viskozitu nosiča a zlepšujú rozpustnosť taxánu do takej miery, že kompozíciu možno pripraviť miešaním pri laboratórnej teplote bez akéhokoľvek zahrievania.

Je vhodné, aby viskozita hotovej kompozície nebola vyššia ako 40 000 cps pri telesnej teplote (približne 37 °C).

Orálne kompozície podľa vynálezu môžu byť vo forme skutočných roztokov, emulzií alebo dokonca suspenzií, ale roztoky aktívnej taxánovej zložky v nosiči alebo systéme nosič/kosolubilizátor sú výhodnejšie.

Predložený vynález pokrýva aj spôsoby liečby ľudských pacientov postihnutých rakovinou, nádormi, Kaposiho sarkómom, zhubnými nádormi, nekontrolovanou proliferáciou tkaniva alebo buniek po zranení tkaniva a akýmkoľvek inými chorobnými stavmi reagujúcimi na taxány, napríklad paclitaxel a docetaxel, a/alebo prekurzory a deriváty uvedených, novými orálne podávanými farmaceutickými kompozíciami. Medzi typy karcinómov, ktoré možno osobitne účinne liečiť orálnym paclitaxelom, docetaxelom, inými taxánmi a ich prekurzormi a

derivátmi, patrí hepatocelulárny karcinóm a pečeňové metastázy, rakoviny gastrointestinálneho traktu, pankreasu, prostaty a pľúc a Kaposiho sarkóm. Príkladmi nerakovinových chorobných stavov, ktoré možno účinne liečiť týmito účinnými látkami podávanými orálne podľa predloženého vynálezu, sú nekontrolovaná proliferácia tkaniva alebo buniek sekundárne po zranení tkaniva, polycystická obličková choroba, zápalové choroby (napr. artritída) a malária, vrátane parazitov malárie rezistentných voči chlorochinu a pyrimetamínu (Pouvelle a kol., J. Clin. Invest, 44: 413-417, 1994).

Hoci niektoré z orálnych farmaceutických kompozícií podľa vynálezu môžu poskytovať terapeutické krvné hladiny taxánovej aktívnej zložky pri podaní ako samotné, výhodný spôsob podľa vynálezu na liečbu pacientov – cicavcov (najmä ľudských pacientov) trpiacich chorobnými stavmi reagujúcimi na taxány je podávať orálne kompozície obsahujúce taxánový cieľový prostriedok súbežne s podaním aspoň jednej dávky prostriedku zlepšujúceho orálnu biologickú dostupnosť.

Výhodné uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu na orálne podávanie paclitaxelu, jeho derivátov, analógov a prekurzorov a iných taxánov človeku obsahuje orálne podanie orálneho prostriedku zlepšujúceho absorpciu alebo biologickú dostupnosť súbežne alebo pred alebo súbežne aj pred orálnym podaním na zvýšenie množstva absorpcie nezmeneného cieľového prostriedku do krvného riečiska.

Medzi orálne podávané zlepšujúce prostriedky, ktoré možno použiť pri realizácii výhodného uskutočnenia vynálezu, patria okrem iných nasledujúce:

Cyklosporíny, vrátane cyklosporínov A až Z, ale najmä cyklosporín A (cyklosporín), cyklosporín F, cyklosporín D, dihydrocyklosporín A, dihydrocyklosporín C, acetylcyklosporín A, PSC-833, SDZ-NIM 811¹ (oba od Sandoz Pharmaceutical Corp). Štruktúry cyklosporínov A až Z sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke 1.

¹ SDZ-NIM 811 je (Me-Ile-4)-cyklosporín, protivírusový, neimunosupresívny cyklosporín.

Tabulka 1. Cyklosporíny A až Z

Cyklosporín		Aminokyseliny									
Cy	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CyA	Mebmnt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Me Val
CyB	Mebmt	Ala	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyC	Mebmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Me Val
CyD	Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyE	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyF	Desoxy-Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyG	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyH	Mebttit	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	D-Mev
CyI	Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CvK	Deoxy-Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyL	Bmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyM	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyN	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyO	MeLeu	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyP	Bmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyQ	Mebmt	Abu	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyR	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyS	Mebmnt	Thr	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Me Val
CyT	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyU	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyV	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyW	Mebmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyX	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	Leu	MeLeu	MeVal

Cyklosporín		Aminokyseliny									
Cy	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CyY	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyZ	Me-amino oktánov á kyselina	Abu	Sar	MeLeu	Vai	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

Cyklosporíny sú skupina nepolárnych cyklických oligopeptidov (z ktorých niektoré majú imunosupresívnu aktivitu) produkovaných rodom *Trichoderma*, vrátane napr. *Trichoderma inflatum* Gams (predtým označovaná ako *Trichoderma polysporum*), *Trichoderma terricola* a iné fungi imperfecti. Najdôležitejší komponent, cyklosporín A (cyklosporín alebo CsA), bol identifikovaný spolu s niekoľkými ďalšími menej zastúpenými metabolitmi, napríklad cyklosporínmi B až Z, z ktorých niektoré vykazujú podstatne menšiu imunosupresívnu aktivitu ako cyklosporín A. Bolo pripravených aj niekoľko syntetických a polosyntetických analógov. Vo všeobecnosti pozrite Jegorov a kol., *Phytochemistry*, 38: 403-407 (1995). Predložený vynález pokrýva prírodné, polosyntetické a syntetické analógy cyklosporínov.

Cyklosporíny sú neutrálne, lipofilné, cyklické undekapeptidy s molekulovými hmotnosťami okolo 1200. Používajú sa intravenózne alebo orálne ako imunosupresíva predovšetkým na transplantáciu orgánov a niektoré iné stavy. Cyklosporíny, najmä cyklosporín (cyklosporín A), sú známe inhibítory P-glykoproteínovej výtokovej pumpy a iných transportérových púmp ako aj istých odbúravacích enzýmov P450, ale doposiaľ neboli vyvinuté žiadne účinné režimy na klinické využitie tejto vlastnosti do štádia klinickej a komerčnej praktickosti alebo regulačného schválenia.

Rozmedzie dávok zlepšujúceho prostriedku, ktorý sa má podávať s cieľovým prostriedkom podľa vynálezu, je asi 0,1 až asi 20 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta. „Súbežné podanie“ zlepšujúceho prostriedku pokrýva podanie v zásade súčasne s cieľovým prostriedkom (buď menej ako 0,5 hod. pred, menej ako 0,5 hod. po alebo spolu), od asi 0,5 do asi 72 hod. pred podaním cieľového

prostriedku, alebo oboje, t.j. s jednou alebo viacerými dávkami tých istých alebo rôznych zlepšujúcich prostriedkov podaných najmenej 0,5 hod. pred a jednou dávkou podanou v zásade súčasne s cieľovým prostriedkom (buď spolu s ním alebo bezprostredne pred ním alebo po ňom). Okrem toho „súbežné podanie“ pokrýva podanie viac ako jednej dávky cieľového prostriedku do 72 hod. po dávke zlepšujúceho činidla, inými slovami, zlepšujúce prostriedky netreba podávať znova pred alebo s každým podaním cieľového prostriedku, ale možno ich podávať striedavo v priebehu liečby.

Rozmedzie dávok orálne podávaných taxánových cieľových prostriedkov sa bude meniť od zlúčeniny k zlúčenine na základe ich terapeutického indexu, požiadavkách stavu, ktorý sa lieči, stavu subjektu a tak ďalej. Spôsob podľa vynálezu umožňuje podávať paclitaxel a iné taxány orálne od asi 20 mg/m² do asi 1000 mg/m² (na základe plochy tela pacienta) alebo asi 0,5 až 30 mg/kg (na základe telesnej hmotnosti pacienta) ako jedinú alebo rozdelenú (2 až 3) dennú dávku, a udržiavať plazmové hladiny paclitaxelu u ľudí v rozmedzí 50 až 500 ng/ml počas dlhších období (napr. 8 až 12 hodín) po každej orálnej dávke. Tieto hladiny sú prinajmenšom porovnateľné s hladinami dosahovanými pri 96 hodinovej infúznej terapii paclitaxelom (ktorá spôsobuje pacientovi veľké nepohodlie, stratu kvality času, potenciál infekcie atď.). Navyše také plazmové hladiny paclitaxelu sú viac ako dostatočné, aby zabezpečili žiadané farmakologické aktivity cieľového liečiva, napr. inhibíciu rozkladu tubulínu (ku ktorej dochádza pri hladinách asi 0,1 μM alebo asi 85 ng/ml) a inhibíciu izoprenylácie proteínov (ku ktorej dochádza pri hladinách asi 0,03 μM alebo asi 25 ng/ml), ktoré majú priamy vzťah k jeho protinádorovým účinkom inhibíciou onkogénnych funkcií a iných signály prenášajúcich proteínov, ktoré hrajú centrálnu úlohu v regulácii rastu buniek.

Pri všetkých rôznych uskutočneniach spôsobu podľa vynálezu možno podávať dva alebo viacero rôznych zlepšujúcich prostriedkov a/alebo dva alebo viacero rôznych taxánových cieľových prostriedkov spolu, striedavo alebo občasne.

Ako je naznačené vyššie, orálny paclitaxel podávaný samotný (napr. v tuhej liekovej forme alebo dokonca v kvapalnom vehikule neobsahujúcom nosič zlepšujúci orálnu absorpciu) vykazuje takmer nulovú biologickú dostupnosť. Aby sa mohla považovať za orálne biologickú dostupnú farmaceutickú kompozíciu

obsahujúcu paclitaxel alebo iné taxány na účely predloženého vynálezu, kompozícia musí spĺňať nasledujúce kritérium: keď sa kompozícia podá orálne subjektu – cicavcovi (napr. laboratórnemu potkanovi alebo ľudskému pacientovi), teda subjekt ju požíje, hodinu po podaní účinnej orálnej dávky prostriedku zlepšujúceho orálnu biologickú dostupnosť je množstvo aktívnej látky absorbovanej do krvného riečiska najmenej 15 % množstva absorbovaného vtedy, keď sa rovnaká dávka paclitaxelu podá subjektu intravenózne v štandardnom intravenóznom vehikule, napríklad vo vehikule CREMOPHOR™ EL/etanol. Relatívne percento absorpcie sa určuje porovnaním príslušných hodnôt AUC (area under curve – plocha pod krivkou) krivky krvných hladín taxánu oproti času generovanej pri orálnom podaní a zodpovedajúcej krivky generovanej pri intravenóznom podaní.

Výhodným prostriedkom zlepšujúcim biologickú dostupnosť na použitie pri experimentálnom určení toho, či konkrétna orálna kompozícia spĺňa kritérium 15 % IV absorpcie, je cyklosporín A, napríklad jednorazová orálna dávka 5 mg/kg CsA.

Nové farmaceutické kompozície možno podávať v akejkoľvek známej liekovej forme. Kompozície možno napríklad obaliť do mäkkej alebo tvrdej želatínovej kapsle, alebo ich možno podávať vo forme kvapalného prípravku. Každá lieková forma môže zahŕňať popri podstatných zložkách kompozície (aspoň jeden nosič a jedna taxánová aktívna zložka a v niektorých prípadoch aspoň jeden kosolubilizátor), konvenčné farmaceutické pomocné látky, riedidlá, sladidlá, príchute, farbivá a akékoľvek iné inertné prísady bežne pridávané do liekových foriem určených na orálne podávanie (pozrite napr. Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vyd., 1985).

Presné množstvá každého z cieľových liečiv v orálnych liekových formách sa budú meniť v závislosti od veku, hmotnosti, choroby a stavu pacienta. Napríklad paclitaxel alebo iné taxánové liekové formy môžu obsahovať dostatočné množstvá cieľového prostriedku na zabezpečenie dennej dávky asi 20 až 1000 mg/m² (na základe plochy tela subjektu – cicavca alebo pacienta) alebo asi 0,5 až 30 mg/kg (na základe telesnej hmotnosti subjektu – cicavca alebo pacienta) ako jednoduché alebo rozdelené (2 až 3) denné dávky. Výhodné dávky sú asi 50 až 200 mg/m² alebo asi 2 až 6 mg/kg.

Harmonogramy podávania pre spôsob liečby podľa predloženého vynálezu, napríklad liečbu chorôb reagujúcich na paclitaxel orálnymi liekovými formami paclitaxelu podávanými súbežne so zlepšujúcimi prostriedkami, možno podobne prispôbiť tak, aby sa zohľadnili charakteristiky pacienta a stav choroby. Výhodné harmonogramy podávania orálneho paclitaxelu sú (a) denné podávanie pacientovi s takou potrebou asi 20 až 1000 mg/m² (na základe plochy tela), a s výhodou asi 50 až 200 mg/m², pričom uvedené denné podávanie pokračuje 1 až 4 po sebe nasledujúce dni každé 2 až 3 týždne, alebo (b) podávanie asi jeden deň každý týždeň. Prvý harmonogram je porovnateľný s použitím 96-hodinovej infúzie paclitaxelu každé 2 až 3 týždne, ktoré niektorí považujú za výhodný IV liečebný režim.

Orálne podávanie taxánov v súlade s vynálezom môže v mnohých prípadoch skutočne znížiť toxické vedľajšie účinky v porovnaní s bežne používanou IV terapiou. Namiesto vyvolania náhlejšej a rýchlejšej vysokej koncentrácie v krvi, ako je to obvyčajne pri IV infúzii, absorpcia účinnej látky cez črevnú stenu (podporovaná zlepšujúcimi prostriedkami) poskytuje postupnejšie zvyšovanie krvných hladín a stabilné, ustálené udržiavanie týchto hladín v ideálnom alebo jemu blízkom rozmedzí počas dlhšieho obdobia.

Podľa ďalšieho uskutočnenia predloženého vynálezu možno orálne kompozície podľa vynálezu podávať v dvojdielnych medikamentózných systémoch. Tak napríklad môžu existovať isté nosiče spadajúce do rozsahu vynálezu, ktoré sú vhodné na použitie vo vehikulách pre niektoré taxánové prostriedky vzhľadom na svoju schopnosť solubilizovať taxán a podporiť jeho orálnu absorpciu, ale nosič môže byť chemicky alebo fyzikálne nekompatibilný s požadovanými prídavnými prísadami, ako sú napríklad príchute alebo farbivá. V takých prípadoch možno aktívnu zložku pacientovi podávať ako prvú časť medikamentu v pomerne malom množstve akéhokoľvek kvapalného solubilizujúceho vehikula (napríklad voda, CREMOPHOR™ alebo etanol), ktoré môže byť osladené, ochutené alebo prifarbené podľa potreby, aby sa zamaskovala nepríjemná chuť vehikula a aby sa urobilo chutnejším. Po podaní aktívnej zložky môže nasledovať podanie druhej časti medikamentu: väčší objem tekutiny, napríklad 30 až 240 ml, obsahujúci aspoň jeden nosič alebo systém nosič/kosolubilizátor podľa vynálezu. Zistilo sa, že

podanie druhého, „následného“ prípravku v krátkom čase po taxánovej aktívnej zložke môže spomaliť zrážanie taxánu, ku ktorému by inak mohlo dôjsť pri vstupe do žalúdočnej tekutiny a podporiť orálnu absorpciu v miere porovnateľnej s tou, ktorá sa pozoruje, keď sa taxán zmieša s nosičom a podá sa súbežne.

Medzi ilustratívne príklady „následných“ prípravkov, ktoré možno použiť v dvojdielnom orálnom taxánovom medikamente, patria:

- a) 2 – 20 % (hmotnostných) vitamínu E TP GS + voda q.s.²;
- b) 2 – 25 % vitamínu E TP GS + 2 – 25 % PHARMASOLVE™ + voda q.s.;
- c) 2 – 20 % vitamínu E TP GS + 2 – 25 % propylénglykolu + voda q.s.;

Podľa ďalšieho aspektu vynálezu môžu orálne kompozície podľa vynálezu obsahovať nielen jednu alebo viacero taxánových aktívnych zložiek, ale aj jeden alebo viacero prostriedkov zlepšujúcich biologickú dostupnosť v kombinovanej liekovej forme. Taká kombinovaná lieková forma môže napríklad obsahovať od približne 0,1 do približne 20 mg/kg (na základe priemernej telesnej hmotnosti pacienta) jedného alebo viacerých cyklosporínov A, D, C, F a G, dihydro CsA, dihydro CsC a acetyl CsA spolu s približne 20 až približne 1000 mg/m² (na základe priemernej plochy tela pacienta), s výhodou približne 50 – 200 mg/m² paclitaxelu, docetaxelu, iných taxánov alebo derivátov paclitaxelu alebo docetaxelu.

Kompozície a spôsoby podľa predloženého vynálezu poskytujú mnohé výhody v porovnaní s intravenóznymi kompozíciami podľa doterajšieho stavu techniky obsahujúcimi paclitaxel a iné taxány a režimami podávania podľa doterajšieho stavu techniky. Odhliadnuc od problémov zníženej toxicity, pohodlia pacienta, ľahkosti podávania a znížených nákladov, ktoré boli diskutované predtým, vynález umožňuje podávanie silných taxánových protinádorových prostriedkov pacientom s výrazne zníženou pravdepodobnosťou reakcií alergickej precitlivosti, ktoré sú bežné pri IV podaní. Takto možno odstrániť potrebu premedikačných režimov H-1 a H-2 blokátorov plus steroidov.

² q.s. – quantum satis – podľa potreby (pozn. prekl.)

Predložený vynález tiež umožňuje podávať taxány, napr. paclitaxel, v pomerne riedkych denných dávkach (napr. asi dvakrát denne) a podľa harmonogramov, ktoré by inak neboli možné alebo praktické pri intravenóznei ceste. Použitie prostriedku zlepšujúceho biologickú dostupnosť (napr. cyklosporínu A) podporuje orálnu absorpciu paclitaxelu pri prvej dávke a ak sa má neskôr v priebehu dňa podať druhá dávka paclitaxelu, použitie ďalšieho cyklosporínu A dokonca ani nemusí byť potrebné. Paclitaxel by takto bolo možné podávať striedavo ako jednu dávku podľa pevného harmonogramu (týždenne, dvojtýždenne atď.) alebo chronicky v priebehu po sebe nasledujúcich dní (napr. 4 dni) každé 2 až 4 týždne s cieľom udržať tieto hladiny v bezpečnom a účinnom intervale.

Nasledujúce príklady ilustrujú rôzne aspekty vynálezu. Tieto príklady však nemajú akýmkoľvek spôsobom obmedzovať rozsah vynálezu alebo stanovovať špecifické aktívne zložky, nosiče, kosolubilizátory, zlepšujúce prostriedky, intervaly dávok, testovacie postupy alebo iné parametre, ktoré sa musia používať výlučne, aby sa vynález realizoval.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zvierací skrínigový model

Skupiny troch potkaních samcov sa nechali hladovať 16 – 18 hodín pred podaním paclitaxelu rádioaktívne označeného pomocou ^3H . Každá skupina zvierat dostala jednu orálnu dávku cyklosporínu A (5 mg/kg) pred podaním experimentálneho orálneho paclitaxelového prípravku. Jednu hodinu po podaní cyklosporínu každá skupina dostala približne 9 mg/kg paclitaxelu orálne vo forme kompozície podľa vynálezu. Každá skupina dostala iný orálny prípravok.

Vzorky krvi sa odobrali každému potkanovi po 0,5, 1, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 a 24 hodinách po podaní paclitaxelu. Vzorky krvi sa spálili a analyzovali na celkovú rádioaktivitu.

Celkové hladiny rádioaktivity krvi (zodpovedajúce koncentrácii ^3H -paclitaxelu v krvi) sa vyniesli do grafu oproti času po podaní. Dáta pre každú skupinu potkanov sa skompilovali vo forme AUC, C_{\max} a T_{\max} .

Percento absorpcie ^3H -paclitaxelu pre každú skupinu zvierat sa vypočítalo porovnaním strednej hodnoty AUC pre skupinu so zodpovedajúcou strednou AUC referenčnej skupiny potkanov, ktorým sa podal ^3H -paclitaxel (9 mg/kg) intravenózne vo forme PAXENE™ (Baker Norton Pharmaceuticals, Miami, FL), ktorý obsahuje CREMOPHOR™ EL, etanol a kyselinu citrónovú.

V tabuľke 2 sú uvedené všetky nosiče a kombinácie nosičov a kosolubilizátorov, ktoré sa formulovali do orálnych kompozícií obsahujúcich paclitaxel podľa vynálezu, testovali sa na potkanoch podľa vyššie uvedeného postupu a zistilo sa, že dávajú percentuálne hodnoty absorpcie u pokusných zvierat v hodnote 15 % alebo vyššej v porovnaní s IV paclitaxelom.

Emsorb 2726	Pharmasolve								
Solutol HS 15*									
Brij 76	Pharmasolve								
Brij 78	Pharmasolve								
Brij 98	Pharmasolve								
Crovol A-40*									
Crovol M-40*									
β -Cyclodextrín	Voda								

* Ukázalo sa, že funguje ako solubilizátor a súčasne nosič

Poznámka: Všetky vyššie uvedené nosiče dokážu solubilizovať paclitaxel viac ako 25 mg/ml pri 37 °C.

Príklad 2

Polyoxyetylované (POE) sorbitanové estery mastných kyselín ako nosiče

V tabuľke 3 sú uvedené prípravky vehikul obsahujúce niektoré POE sorbitanové estery mastných kyselín ako nosiče pre orálny paclitaxel, samotné alebo v kombinácii s kosolubilizérom. V prípravkoch, kde je vo vehikule prítomný viac ako jeden komponent, sú dané príslušné hmotnostné pomery komponentov. Každý z týchto prípravkov bol testovaný na zvieracom modeli opísanom v príklade 1 a zistilo sa, že dáva percentuálnu absorpciu paclitaxelu pri orálnom podaní väčšiu (v niektorých prípadoch oveľa väčšiu) ako 15 % zhruba porovnateľnej dávky paclitaxelu podanej intravenózne. V tabuľke je uvedená celková dávka paclitaxelu zahrnutého do každého vehikula tak, ako bola skutočne podaná pokusným zvieratám, koncentrácia paclitaxelu v kompozícii, hodnota HLB pre nosič, stredná hodnota AUC pre skupinu potkanov dostávajúcich prípravok a percento absorpcie paclitaxelu v porovnaní s potkanmi dostávajúcimi IV podávanie.

Tabuľka 3. Výsledky absorpcie pre surfaktanty – polyoxyetylované (POE) sorbitanové estery mastných kyselín ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	HLB	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
POE 20 – monolaurát sorbitanu (<i>Tween 20</i>)	10,2	18	16,7	17,2	54,6
POE 20 – monopalmitát sorbitanu (<i>Tween 40</i>)	10,2	18	15,6	17,6	55,9
POE – monostearát sorbitanu (<i>Tween 60</i>)	8,9	25	14,9	17,1	62,3
POE 20 – tristearát sorbitanu (<i>Tween 65</i>)	9,4	25	10,5	6,15	21,1
POE 20 – monooleát sorbitanu (<i>Tween 80</i>)	9,0	18	15,0	11,4	40,9
POE 20 – monoizostearát sorbitanu (<i>Crillet 6</i>)	9,3	20	14,9	13,6	47,5

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	HLB	AUC μg.ekv.h/ml	% ABS
POE 40 diizostearát sorbitanu/Pharmasolve (3:1) [Emsorb 2726]	10,2	25	15,0*	7,76	24,6

* Percento absorpcie oproti AUC IV paclitaxelu (rovnako aj pre tabuľky 4 – 11).

Príklad 3

POE alkylétery ako nosiče

Tabuľka 4 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich POE alkylétery ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v predchádzajúcom príklade v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 4. Výsledky absorpcie pre surfaktanty – polyoxyetylované (POE) alkylétery ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	HLB	AUC μg.ekv.h/ml	% ABS
POE 10 stearyléter/Pharmasolve (3:1) [Brij 76]	10,2	18	12,4*	9,54	30,3
POE 20 stearyléter/Pharmasolve (3:1) [Brij 78]	9,5	18	15,6	11,4	38,7
POE 20 oleyléter/Pharmasolve (3:1) [Brij 99]	9,6	25	15,3*	5,83	20,9

* Nie je skutočnou hodnotou HLB zmesi. Čísla predstavujú hodnoty HLB čistých surfaktantov.

Príklad 4

POE stearáty ako nosiče

Tabuľka 5 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich POE stearáty ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 5. Výsledky absorpcie pre polyoxyetylované (POE) stearáty ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	HLB	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
POE 20 stearátéter/Pharmasolve (3:1) [Myrj 49]	9,2	25	15,0 *	10,3	36,4
POE 40 stearátéter/Pharmasolve (3:1) [Myrj 52]	9,4	18	16,9 *	16,2	57,3
POE 50 stearátéter/Pharmasolve (3:1) [Myrj 53]	10,0	25	17,9 *	7,01	22,3

* Nie je skutočnou hodnotou HLB zmesi. Čísla predstavujú hodnoty HLB čistých surfaktantov.

Príklad 5

Etoxylované modifikované triglyceridy ako nosiče

Tabuľka 6 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich etoxylované modifikované triglyceridy ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 6. Výsledky absorpcie pre etoxylované modifikované triglyceridy ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	HLB	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
PEG-20 mandľové glyceridy (Crovol A-40)	9,5	20	10	8,06	27,6
PEG-20 kukuričné glyceridy (Crovol M-40)	9,6	20	10	7,46	25,3

Príklad 6

POE 660 hydroxystearáty ako nosiče

Tabuľka 7 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich POE 660 hydroxystearáty ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 7. Výsledky absorpcie pre polyoxyetylovaný (POE) 660 hydroxystearát ako nosič

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	HLB	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
POE 660 hydroxystearát [Solutol HS 15]	9,1	25	~14	10,8	38,4
Gelucire 44/14 + Solutol HS + TPGS (2:1:1)	9,3	25	~14	6,54	22,8

Príklad 7

Nasýtené polyglykolizované glyceridy ako nosiče

Tabuľka 8 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich nasýtené polyglykolizované glyceridy ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 8. Výsledky absorpcie pre nasýtené polyglykolizované glyceridy ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
Gelucire 44/14 + PEG 400 (6:1)	10,3	25	11,9	37,4
Gelucire 44/14 + Labrasol (6:1)	9,3	25	12,1	42,1
Gelucire 44/14 + Mygliol 810 (6:1)	8,7	25	4,75	17,6
Gelucire 44/14 + Mygliol 818 (6:1)	10,3	25	8,45	26,6

Gelucire 44/14 + Mygliol 840 (6:1)	9,5	25	6,48	22,0
Gelucire 44/14 + Cremophor RH 40 (6:1)	9,5	25	10,7	36,6
Gelucire 44/14 + Cremophor EL (6:1)	9,8	25	11,5	38,1
Gelucire 44/14 + Solutol HS + TPGS (2:1:1)	9,3	25	6,54	22,8
Gelucire 44/14 + olivový olej + Tween 80 (2:1:1)	9,6	20	11,9	39,9
Gelucire 44/14 + olivový olej + TPGS (2:1:1)	9,6	20	9,83	33,2
Gelucire 44/14 + olivový olej + POE oleyl (2:1:1)	9,6	20	9,07	30,6
Gelucire 44/14 + olivový olej + Cremophor RH 40 (2:1:1)	9,1	20	7,73	27,5
Gelucire 44/14 + Tween 80 (6:1)	9,7	25	10,05	33,5
Gelucire 50/13 + Tween 80 (5:2)	9,4	25	8,21	28,4
Gelucire 50/13 + FED 400 (6:1)	9,3	25	6,46	22,5
Gelucire 50/13 + Cremophor EL (6:1)	9,1	25	8,11	28,9

Labrasol: Nasýtené polyglykolizované C₈-C₁₀ glyceridy (HLB=14)

Myglioly: Neutrálne oleje (nasýtené mastné kyseliny z kokosového orecha a jadra plodu palmy olejnej), hlavne C₈-C₁₀ mastné kyseliny

Cremophor EL; Polyoxyl 35 ricínový olej (HLB 12-14)

Cremophor RH 40: Polyoxyl hydrogenovaný ricínový olej (HLB 14-16)

Príklad 8

Systémy vitamínu E – TPGS ako nosiče

Tabuľka 9 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich systémy vitamínu E – TPGS ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 9. Výsledky absorpcie pre systémy TPGS ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
TPGS + Pharmasolve (1,5:1)	8,2	25	8,93	35,2
TPGS + Pharmasolve (1:1)	9,5	25	8,72	29,8
TPGS + Pharmasolve (2:1)	9,1	25	8,83	31,4
TPGS + propylénglykol (1:1)	8,5	20	9,65	36,9
TPGS + Pharmasolve + PEG 200 (2:1:1)	9,0	25	8,31	29,8
TPGS + Pharmasolve + PEG 400 (2:1:1)	8,2	25	6,62	26,3
TPGS + Pharmasolve + PG (2:1:1)	8,9	25	8,07	29,3
TPGS + Mygliol 810 (1:1)	9,1	25	5,65	20,0
TPGS + Softigen 767 (1:1)	10,2	25	8,66	27,5
TPGS + PEG 200 (1:1)	8,3	25	7,75	30,4
TPGS + PEG 400 (1:1)	9,6	25	7,32	24,6

Softigen 767: PEG-6-kaprylové/kaprínové glyceridy

Príklad 9

POE a hydrogenované deriváty ricínového oleja ako nosiče

Tabuľka 10 sa týka prípravkov vehikúl obsahujúcich POE a hydrogenované deriváty ricínového oleja ako nosiče. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 10. Výsledky absorpcie pre systémy polyoxyetylovaných derivátov ricínového oleja (Cremophor) ako nosiče

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
IV paxén	10,0	6	11,15	37,2
Cremophor EL + etanol + voda (1:1:8)	9,2	1,3	6,07	21,5
IV paxén + voda (1:1)	8,9	3	8,70	31,8
IV paxén + voda (1:5)	9,1	1	10,76	38,5
Cremophor EL + Pharmasolve (1:1)	8,6	20	6,74	25,3
Cremophor EL + TBC (1:1)	9,0	20	9,35	31,9
Cremophor EL + Gelucire 44/14 (1:6)	9,8	25	11,5	38,1
Cremophor EL + Gelucire 50/13 (1:6)	9,1	25	8,11	28,9 •
Cremophor RH 40 + etanol + voda (1:1:2)	9,0	3	7,14	25,7
Cremophor RH 40 + Gelucire 44/14 (1:6)	9,5	25	10,7	36,6
Cremophor RH 40 + Gelucire 44/14 + olivový olej (1:2:1)	9,1	20	7,73	27,5

Príklad 10

Nosiče na báze polysorbátu 80

Tabuľka 11 sa týka formulácií prípravkov obsahujúcich polysorbát 80 ako aspoň jeden z nosičov. Uvedené dáta zodpovedajú dátam opísaným v príklade 2 v súvislosti s tabuľkou 3.

Tabuľka 11. Výsledky absorpcie systémov na báze polysorbátu 80 (Tween 80) ako nosičov

Prípravky	Dávka [mg/kg]	Konc. [mg/kg]	AUC $\mu\text{g.ekv.h/ml}$	% ABS
-----------	---------------	---------------	----------------------------	-------

Polysorbát 80	9,0	18	11,4	40,9
Polysorbát 80 + etanol + voda (1:1:8)	8,0	1,2	7,92	31,2
Polysorbát 80 + etanol (3:1)	8,9	18	9,97	36,3
Polysorbát 80 + voda (3:1)	8,2	18	7,15	28,3
Polysorbát 80 + TBC (1:1)	9,5	20	9,12	31,2
Polysorbát 80 + ATEC (1:1)	9,1	20	8,50	30,3
Polysorbát 80 + olivový olej (3:1)	9,0	20	13,3	43,7
Polysorbát 80 + PEG 400 (1:1)	9,7	20	9,41	31,5
Polysorbát 80 + Gelucire 44/14 + olivový olej (1:2:1)	9,6	20	11,9	39,9
Polysorbát 80 + Gelucire 44 (1:6)	9,7	25	10,05	33,5

TBC = Tributylcitrát (ester kyseliny citrónovej)

ATEC = Acetyltriethylcitrát (ester kyseliny citrónovej)

Ukázalo sa teda, že sa poskytujú kompozície a spôsoby, ktoré dosahujú rôzne ciele vynálezu a ktoré sú dobre adaptované na splnenie podmienok praktického použitia.

Keďže v rámci vyššie uvedeného vynálezu možno realizovať rôzne možné uskutočnenia a vo vyššie uvedených uskutočneniach možno urobiť rôzne zmeny, treba chápať, že záležitosti tu opísané sa majú interpretovať ako ilustratívne a nie v obmedzujúcom zmysle.

To, čo sa nárokuje ako nové a čoho patentová ochrana sa požaduje, je definované v nasledujúcich nárokoch.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozícia na orálne podávanie subjektu – cicavcovi, vyznačujúca sa tým, že obsahuje:
 - a) taxán alebo derivát taxánu ako aktívnu zložku;
 - b) vehikulum obsahujúce aspoň 30 % hmotnostných nosiča pre taxán, pričom tento nosič má hodnotu HLB aspoň približne 10.
2. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že uvedený nosič obsahuje aspoň jeden neiónový surfaktant alebo emulgátor.
3. Kompozícia podľa nároku 2, vyznačujúca sa tým, že uvedený surfaktant alebo emulgátor je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí vitamín E – TPGS, nasýtené polyglykolizované glyceridy, modifikované ricínové oleje, polyoxyetylované estery kyseliny stearovej, polyoxyetylovaný sorbitanový ester, polyoxyetylované mastné étery, modifikované glyceridy mandľového a kukuričného oleja, sorbitanové estery kyseliny diizostearovej, polyoxyetylované hydroxystearáty a β -cyklodextrín.
4. Kompozícia podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že uvedené nasýtené polyglykolizované glyceridy zahŕňajú glyceridy C_8 - C_{18} mastných kyselín.
5. Kompozícia podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že uvedené modifikované ricínové oleje sú polyoxyetylované alebo hydrogenované ricínové oleje.
6. Kompozícia podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že uvedené polyoxyetylované mastné étery sú stearyl- alebo oleylétery.
7. Kompozícia podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že uvedené modifikované glyceridy mandľového a kukuričného oleja zahŕňajú polyetylénglykolové glyceridy mandľového alebo kukuričného oleja.
8. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že vehikulum obsahuje približne 30 – 90 % hmotnostných nosiča.

9. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že taxán je rozpustený alebo dispergovaný vo vehikule.
10. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že koncentrácia taxánu vo vehikule je asi 2 – 500 mg/ml alebo mg/g.
11. Kompozícia podľa nároku 10, vyznačujúca sa tým, že koncentrácia taxánu vo vehikule je asi 2 – 50 mg/ml alebo mg/g.
12. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že vehikulum ďalej obsahuje asi 0 – 70 % hmotnostných kosolubilizátora, ktorý znižuje viskozitu vehikula.
13. Kompozícia podľa nároku 12, vyznačujúca sa tým, že kosolubilizátor je schopný solubilizovať aspoň približne 25 mg/ml taxánu pri približne 20 – 25 °C.
14. Kompozícia podľa nároku 12, vyznačujúca sa tým, že vehikulum obsahuje približne 10 – 50 % hmotnostných kosolubilizátora.
15. Kompozícia podľa nároku 12, vyznačujúca sa tým, že kosolubilizátor je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí N-metyl-2-pyrolidón, glycerol alebo propylénglykolové estery kyseliny kaprylovej a kaprínovej, polyoxyetylované hydroxystearáty, polyoxyetylované sorbitanové estery, polyetylénglykolové estery kyseliny kaprylovej a kaprínovej, modifikované ricínové oleje, rastlinné oleje, napríklad olivový olej, nasýtené polyglykolizované glyceridy, estery kyseliny citrónovej, propylénglykol, etanol, voda a polyetylénglykoly s nižšou molekulovou hmotnosťou.
16. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že uvedené modifikované ricínové oleje zahŕňajú polyoxyetylované alebo hydrogenované ricínové oleje.
17. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že uvedené rastlinné oleje zahŕňajú olivový olej.

18. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že uvedené nasýtené polyglykolizované glyceridy zahŕňajú glyceridy C₈-C₁₈ mastných kyselín.
19. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že uvedené estery kyseliny citrónovej zahŕňajú tributylcitrát, trietylitrát alebo acetyltrietylitrát.
20. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že uvedené polyetylénglykoly s nižšou molekulovou hmotnosťou zahŕňajú PEG 200 alebo PEG 400.
21. Kompozícia podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že nosič zahŕňa vitamín E – TPGS.
22. Kompozícia podľa nároku 4, vyznačujúca sa tým, že nosič zahŕňa nasýtené polyglykolizované glyceridy C₈-C₁₈ mastných kyselín.
23. Kompozícia podľa nároku 18, vyznačujúca sa tým, že kosolubilizátor zahŕňa nasýtené polyglykolizované glyceridy C₈-C₁₈ mastných kyselín.
24. Kompozícia podľa nároku 3, vyznačujúca sa tým, že nosič zahŕňa polyoxyetylované estery kyseliny stearovej.
25. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že kosolubilizátor zahŕňa N-metyl-2-pyrrolidón.
26. Kompozícia podľa nároku 15, vyznačujúca sa tým, že kosolubilizátor zahŕňa etanol.
27. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že keď ju požíje cicavec orálne jednu hodinu po požití účinnej orálnej dávky prostriedku zlepšujúceho orálnu biologickú dostupnosť, poskytuje absorpciu taxánovej aktívnej zložky z gastrointestinálneho traktu cicavca do krvného riečiska na úrovni, ktorá je najmenej 15 % úrovne absorpcie dosiahnutej vtedy, keď sa rovnaké množstvo taxánovej aktívnej zložky podá cicavcovi intravenóznou injekciou vo farmaceuticky prijateľnom intravenóznom vehikule.

28. Kompozícia podľa nároku 27, vyznačujúca sa tým, že uvedeným prostriedkom zlepšujúcim biologickú dostupnosť je cyklosporín.
29. Kompozícia podľa nároku 28, vyznačujúca sa tým, že uvedeným cyklosporínom je cyklosporín A.
30. Kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že uvedeným taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
31. Kompozícia podľa nároku 30, vyznačujúca sa tým, že uvedeným taxánom je paclitaxel.
32. Orálna farmaceutická lieková forma, vyznačujúca sa tým, že obsahuje farmaceutickú kompozíciu podľa nároku 1.
33. Lieková forma podľa nároku 32, vyznačujúca sa tým, že zahŕňa kvapalný prípravok.
34. Lieková forma podľa nároku 32, vyznačujúca sa tým, že farmaceutická kompozícia je uzatvorená v mäkkej alebo tvrdej želatínovej kapsli.
35. Lieková forma podľa nároku 32, vyznačujúca sa tým, že ďalej obsahuje farmaceutické pomocné látky, riedidlá, sladidlá, príchute alebo farbivá.
36. Lieková forma podľa nároku 32, vyznačujúca sa tým, že taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
37. Lieková forma podľa nároku 36, vyznačujúca sa tým, že taxánom je paclitaxel.
38. Lieková forma podľa nároku 32, vyznačujúca sa tým, že obsahuje približne 20 – 1000 mg/m² taxánu vzhľadom na plochu tela subjektu – cicavca.
39. Lieková forma podľa nároku 38, vyznačujúca sa tým, že obsahuje približne 50 – 200 mg/m² taxánu vzhľadom na plochu tela subjektu – cicavca.
40. Lieková forma podľa nároku 32, vyznačujúca sa tým, že obsahuje približne 0,5 – 30 mg/kg taxánu vzhľadom na hmotnosť subjektu – cicavca.

41. Lieková forma podľa nároku 40, vyznačujúca sa tým, že obsahuje približne 2 – 6 mg/kg taxánu vzhľadom na hmotnosť subjektu – cicavca.
42. Dvojdielny medikament na orálne podávanie subjektu – cicavcovi, vyznačujúci sa tým, že prvá časť medikamentu obsahuje taxán alebo taxánový derivát ako aktívnu zložku v solubilizačnom vehikule pre daný taxán a druhá časť medikamentu obsahuje aspoň 30 % hmotnostných nosiča pre taxán, pričom uvedený nosič má hodnotu HLB najmenej približne 10.
43. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum je schopné solubilizovať aspoň približne 25 mg/ml taxánu pri približne 20 – 25 °C.
44. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum zahŕňa vodu, etanol alebo polyoxyetylovaný alebo hydrogenovaný ricínový olej.
45. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum zahŕňa sladidlá, príchuť alebo farbivá.
46. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum obsahuje približne 2 – 500 mg/ml alebo mg/g taxánu.
47. Dvojdielny medikament podľa nároku 46, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum obsahuje približne 2 – 50 mg/ml alebo mg/g taxánu.
48. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že nosič obsahuje aspoň jeden neiónový surfaktant alebo emulgátor.
49. Dvojdielny medikament podľa nároku 48, vyznačujúci sa tým, že nosič zahŕňa aspoň jeden surfaktant alebo emulgátor je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí vitamín E – TPGS, nasýtené polyglykolizované glyceridy, modifikované ricínové oleje, polyoxyetylované estery kyseliny stearovej, polyoxyetylované sorbitanové estery, polyoxyetylované masné étery, modifikované glyceridy mandľového a kukuričného oleja, sorbitanové estery kyseliny diizostearovej, polyoxyetylované hydroxystearáty a β -cyklodextrín.

50. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že druhá časť medikamentu obsahuje asi 30 – 240 ml tekutiny.
51. Dvojdielny medikament podľa nároku 42, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
52. Dvojdielny medikament podľa nároku 51, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel.
53. Spôsob liečby subjektu – cicavca trpiaceho chorobným stavom reagujúcim na taxán, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa orálne podanie farmaceutickej kompozície subjektu, ktorá kompozícia obsahuje:
 - a) taxán alebo derivát taxánu ako aktívnu zložku;
 - b) vehikulum obsahujúce aspoň 30 % hmotnostných nosiča pre taxán, pričom tento nosič má hodnotu HLB aspoň približne 10.
54. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že uvedený nosič obsahuje aspoň jeden neiónový surfaktant alebo emulgátor.
55. Spôsob podľa nároku 54, vyznačujúci sa tým, že uvedený surfaktant alebo emulgátor je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí vitamín E – TPGS, nasýtené polyglykolizované glyceridy, modifikované ricínové oleje, polyoxyetylované estery kyseliny stearovej, polyoxyetylované sorbitanové estery, polyoxyetylované mastné étery, modifikované glyceridy mandľového a kukuričného oleja, sorbitanové estery kyseliny diizostearovej, polyoxyetylované hydroxystearáty a β -cyklodextrín.
56. Spôsob podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že uvedené nasýtené polyglykolizované glyceridy zahŕňajú glyceridy C_8 - C_{18} mastných kyselín.
57. Spôsob podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že uvedené modifikované ricínové oleje sú polyoxyetylované alebo hydrogenované ricínové oleje.

58. Spôsob podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že uvedené polyoxyetylované mastné étery sú stearyl- alebo oleylétery.
59. Spôsob podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že uvedené modifikované glyceridy mandľového a kukuričného oleja zahŕňajú polyetylén glykolové glyceridy mandľového alebo kukuričného oleja.
60. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že vehikulum obsahuje približne 30 – 90 % hmotnostných nosiča.
61. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že taxán je rozpustený alebo dispergovaný vo vehikule.
62. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že koncentrácia taxánu vo vehikule je asi 2 – 500 mg/ml alebo mg/g.
63. Spôsob podľa nároku 62, vyznačujúci sa tým, že koncentrácia taxánu vo vehikule je asi 2 – 50 mg/ml alebo mg/g.
64. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že vehikulum ďalej obsahuje asi 0 – 70 % hmotnostných kosolubilizátora, ktorý znižuje viskozitu nosiča.
65. Spôsob podľa nároku 64, vyznačujúci sa tým, že kosolubilizátor je schopný solubilizovať aspoň približne 25 mg/ml taxánu pri približne 20 – 25 °C.
66. Spôsob podľa nároku 64, vyznačujúci sa tým, že vehikulum obsahuje približne 10 – 50 % hmotnostných kosolubilizátora.
67. Spôsob podľa nároku 64, vyznačujúci sa tým, že kosolubilizátor je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí N-metyl-2-pyrolidón, glycerol alebo propylén glykolové estery kyseliny kaprylovej a kaprínovej, polyoxyetylované hydroxystearáty, polyoxyetylované sorbitanové estery, polyetylén glykolové estery kyseliny kaprylovej a kaprínovej, modifikované ricínové oleje, rastlinné oleje, napríklad olivový olej, nasýtené polyglykolizované glyceridy, estery kyseliny citrónovej, propylén glykol, etanol, voda a polyetylén glykoly s nižšou molekulovou hmotnosťou.

68. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že uvedené modifikované ricínové oleje zahŕňajú polyoxyetylované alebo hydrogenované ricínové oleje.
69. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že uvedené rastlinné oleje zahŕňajú olivový olej.
70. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že uvedené nasýtené polyglykolizované glyceridy zahŕňajú glyceridy C₈-C₁₈ mastných kyselín.
71. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že uvedené estery kyseliny citrónovej zahŕňajú tributylcitrát, trietylcitrát alebo acetyltrietylcitrát.
72. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že uvedené polyetylénglykoly s nižšou molekulovou hmotnosťou zahŕňajú PEG 200 alebo PEG 400.
73. Spôsob podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že nosič zahŕňa vitamín E – TPGS.
74. Spôsob podľa nároku 56, vyznačujúci sa tým, že nosič zahŕňa nasýtené polyglykolizované glyceridy C₈-C₁₈ mastných kyselín.
75. Spôsob podľa nároku 70, vyznačujúci sa tým, že kosolubilizátor zahŕňa nasýtené polyglykolizované glyceridy C₈-C₁₈ mastných kyselín.
76. Spôsob podľa nároku 55, vyznačujúci sa tým, že nosič zahŕňa polyoxyetylované estery kyseliny stearovej.
77. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že kosolubilizátor zahŕňa N-metyl-2-pyrolidón.
78. Spôsob podľa nároku 67, vyznačujúci sa tým, že kosolubilizátor zahŕňa etanol.
79. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že keď kompozíciu požije cicavec orálne jednu hodinu po požití účinnej orálnej dávky prostriedku zlepšujúceho orálnu biologickú dostupnosť, poskytuje absorpciu taxánovej aktívnej zložky z gastrointestinálneho traktu cicavca do krvného riečiska na

úrovni, ktorá je najmenej 15 % úrovne absorpcie dosiahnutej vtedy, keď sa rovnaké množstvo taxárovej aktívnej zložky podá cicavcovi intravenóznou injekciou vo farmaceuticky prijateľnom intravenóznom vehikule.

80. Spôsob podľa nároku 79, vyznačujúci sa tým, že uvedeným prostriedkom zlepšujúcim biologickú dostupnosť je cyklosporín.
81. Spôsob podľa nároku 80, vyznačujúci sa tým, že uvedeným cyklosporínom je cyklosporín A.
82. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že uvedeným taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
83. Spôsob podľa nároku 82, vyznačujúci sa tým, že uvedeným taxánom je paclitaxel.
84. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že uvedená farmaceutická kompozícia sa podáva subjektu v orálnej farmaceutickej liekovej forme.
85. Spôsob podľa nároku 84, vyznačujúci sa tým, že lieková forma zahŕňa kvapalnú prípravku.
86. Spôsob podľa nároku 84, vyznačujúci sa tým, že farmaceutická kompozícia je uzatvorená v mäkkej alebo tvrdej želatínovej kapsli.
87. Spôsob podľa nároku 84, vyznačujúci sa tým, že lieková forma ďalej obsahuje farmaceutické pomocné látky, riedidlá, sladidlá, príchuť alebo farbivá.
88. Spôsob podľa nároku 84, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
89. Spôsob podľa nároku 88, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel.
90. Spôsob podľa nároku 84, vyznačujúci sa tým, že lieková forma obsahuje približne 20 – 1000 mg/m² taxánu vzhľadom na plochu tela subjektu – cicavca.

91. Spôsob podľa nároku 90, vyznačujúci sa tým, že lieková forma obsahuje približne 50 – 200 mg/m² taxánu vzhľadom na plochu tela subjektu – cicavca.
92. Spôsob podľa nároku 84, vyznačujúci sa tým, že lieková forma obsahuje približne 0,5 – 30 mg/kg taxánu vzhľadom na hmotnosť subjektu – cicavca.
93. Spôsob podľa nároku 92, vyznačujúci sa tým, že lieková forma obsahuje približne 2 – 6 mg/kg taxánu vzhľadom na hmotnosť subjektu – cicavca.
94. Spôsob liečby subjektu – cicavca trpiaceho chorobným stavom reagujúcim na taxán, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa orálne podávanie dvojdielneho medikamentu subjektu, kde prvá časť medikamentu obsahuje taxán alebo taxánový derivát ako aktívnu zložku v solubilizačnom vehikule pre daný taxán a druhá časť medikamentu obsahuje aspoň 30 % hmotnostných nosiča pre taxán, pričom uvedený nosič má hodnotu HLB najmenej približne 10.
95. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum je schopné solubilizovať aspoň približne 25 mg/ml taxánu pri približne 20 – 25 °C.
96. Spôsob podľa nároku 94 vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum zahŕňa vodu, etanol alebo polyoxyetylovaný alebo hydrogenovaný ricínový olej.
97. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum zahŕňa sladidlá, príchute alebo farbivá.
98. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum obsahuje približne 2 – 500 mg/ml alebo mg/g taxánu.
99. Spôsob podľa nároku 98, vyznačujúci sa tým, že solubilizačné vehikulum obsahuje približne 2 – 50 mg/ml alebo mg/g taxánu.
100. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že nosič obsahuje aspoň jeden neiónový surfaktant alebo emulgátor.

101. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že nosič zahŕňa aspoň jeden surfaktant alebo emulgátor je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí vitamín E – TPGS, nasýtené polyglykolizované glyceridy, modifikované ricínové oleje, polyoxyetylované estery kyseliny stearovej, polyoxyetylované sorbitanové estery, polyoxyetylované mastné étery, modifikované glyceridy mandľového a kukuričného oleja, sorbitanové estery kyseliny diizostearovej, polyoxyetylované hydroxystearáty a β -cyklodextrín.
102. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že druhá časť kompozície obsahuje asi 30 – 240 ml tekutiny.
103. Spôsob podľa nároku 94, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
104. Spôsob podľa nároku 103, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel.
105. Spôsob podľa nároku 53, vyznačujúci sa tým, že ďalej zahŕňa spolupodanie orálneho prostriedku zlepšujúceho biologickú dostupnosť v množstve účinnom na zlepšenie biologickej dostupnosti danému subjektu.
106. Spôsob podľa nároku 105, vyznačujúci sa tým, že uvedené účinné množstvo prostriedku zlepšujúceho biologickú dostupnosť je približne 0,1 – 20 mg/kg vzhľadom na hmotnosť subjektu – cicavca.
107. Spôsob podľa nároku 105, vyznačujúci sa tým, že zlepšujúci prostriedok sa podáva buď:
- a) asi 0,5 až 72 hodín pred,
 - b) menej ako 0,5 hodiny pred, spolu alebo menej ako 0,5 hodiny po alebo
 - c) aj asi 0,5 až 72 hodín pred a znova menej ako 0,5 hodiny pred, spolu alebo menej ako 0,5 hodiny po podaní taxánu.

108. Spôsob podľa nároku 107, vyznačujúci sa tým, že uvedený zlepšujúci prostriedok sa podáva jednu hodinu pred podaním farmaceutickej kompozície obsahujúcej taxán.
109. Spôsob podľa nároku 105, vyznačujúci sa tým, že zlepšujúci prostriedok je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria cyklosporíny A až Z, (Me-Ile-4)-cyklosporín, dihydrocyklosporín A, dihydrocyklosporín C a acetylcyklosporín A.
110. Spôsob podľa nároku 109, vyznačujúci sa tým, že uvedený zlepšujúci prostriedok je vybraný zo skupiny, ktorú tvorí cyklosporín A, cyklosporín C, cyklosporín D, cyklosporín F, dihydrocyklosporín A, dihydrocyklosporín C a acetylcyklosporín A.
111. Spôsob podľa nároku 110, vyznačujúci sa tým, že uvedeným zlepšujúcim prostriedkom je cyklosporín A.
112. Spôsob podľa nárokov 53 alebo 105, vyznačujúci sa tým, že uvedený chorobný stav je vybraný zo skupiny, ktorú tvoria rakoviny, nádory, zhubné nádory, nekontrolovaná tkanivová alebo bunková proliferácia po zranení tkaniva, polycystická obličková choroba a malária.
113. Spôsob podľa nároku 112, vyznačujúci sa tým, že uvedenou chorobou je rakovina vybraná zo skupiny, ktorú tvorí hepatocelulárny karcinóm, pečeňové metastázy, rakoviny gastrointestinálneho traktu, pankreasu, prostaty a pľúc, a Kaposiho sarkóm.
114. Spôsob podľa nároku 105, vyznačujúci sa tým, že taxán a zlepšujúci prostriedok sa podávajú spolu v kombinovanej orálnej liekovej forme.
115. Spôsob podľa nároku 105, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel alebo docetaxel.
116. Spôsob podľa nároku 115, vyznačujúci sa tým, že taxánom je paclitaxel.
117. Spôsob podľa nárokov 53, 84, 94 alebo 105, vyznačujúci sa tým, že subjektom – cicavcom je človek.