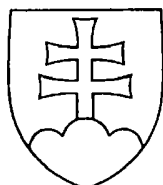


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 22. 4. 1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/863 513
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 27. 5. 1997
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 8. 10. 2002
Vestník ÚPV SR č.: 10/2002
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US98/07776
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO98/53811

(11), (21) Číslo dokumentu:

1575-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A61K 31/335

- (71) Prihlasovateľ: **BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC., Miami, FL, US;**
(72) Pôvodca: **Broder Samuel, Weston, FL, US;**
Duchin Kenneth L., Fort Lauderdale, FL, US;
Selim Sami, Irvine, CA, US;
(74) Zástupca: **Žovicová Viera, Mgr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob taxánu pri liečení chorobných stavov reagujúcich na taxán na orálne podávanie**

- (57) Anotácia:
Taxánové antineoplastické prostriedky, ktoré dosiaľ vykazovali slabú alebo žiadnu orálnu biologickú dostupnosť, sa podávajú orálne ľudským pacientom trpiacim na stavy reagujúce na taxány a zabezpečuje sa ich dostatočná biologická dostupnosť, aby sa dosiahli terapeutické krvné hladiny. Vo výhodnom uskutočnení sa taxán, výhodne paclitaxel, podáva pacientovi súbežne s orálnym cyklosporínovým zlepšujúcim prostriedkom, výhodne cyklosporínom A. Pri jednom z výhodných použití sa dávka zlepšujúceho prostriedku podáva asi 0,5 až 72 hodín pred taxánom a druhá dávka zlepšujúceho prostriedku sa podáva bezprostredne pred taxánom, spolu s ním alebo bezprostredne po ňom. Uvádza sa aj použitie taxánu na výrobu liečiva na liečenie ľudských pacientov trpiacich na chorobné stavy reagujúce na taxány, ako aj použitie takých liečiv so súčasným zabránením alebo znížením hypersenzitivity a alergických reakcií bez potreby premedikácie.

Použite taxánu pri liečení chorobných stavov reagujúcich na taxán na orálne podávanie

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia taxánu na výrobu liečiva na liečenie ľudského pacienta trpiaceho na chorobný stav reagujúci na taxán na orálne podávanie, ktoré sa slabo absorbujú z gastrointestinálneho traktu. Jeden zo základných aspektov vynálezu sa týka liečiv na orálne podávanie paclitaxelu a príbuzných taxánov ľudským pacientom.

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. Všetky 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 taxárovej 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 a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff a kol., Nature, 277:665-667 (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 ochranou 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'-metylpyridínium 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. Navyše nebol vyvinutý žiadny účinný spôsob na umožnenie účinného podávania orálneho paclitaxelu (t.j. spôsob zvýšenia orálnej biologickej dostupnosti paclitaxelu) alebo iných orálnych taxánov alebo analógov paclitaxelu, ako je napríklad docetaxel, ktoré vykazujú protinádorovú účinnosť. Z tohto dôvodu sa paclitaxel až doposiaľ 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-Poufenc-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 žľožová 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 intravenózne

cyklosporín pred protirakovinovými liečivami alebo spolu s nimi, mali vyššie krvné hladiny týchto liečiv, pravdepodobne v dôsledku zníženého telesného klírensu, 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., 9: 319-336 (1993); 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. V skutočnosti vo vyššie citovanej prehľadnej práci z roku 1995 Lum a kol. ukázali, že súbežné IV podávanie MDR inhibítorov a chemoterapeutických prostriedkov podliehajúcim MDR zvýšilo hladiny toxicity a zhoršilo vážne vedľajšie účinky u pacientov. Schinkel a kol. sa stručne zmienili o skutočnosti, že MDR1 a P-glykoproteín sa hojne vyskytujú v slizničných bunkách čreva, a že toto môže ovplyvniť orálnu biologickú dostupnosť liečiv substrátu P-glykoproteínu, ale nenavrhlí ani nenaznačili, že orálne podávanie prostriedkov potláčajúcich MDR by mohlo zlepšiť biologickú dostupnosť orálne nedostupných prostriedkov. Navyše podobne ako Lum a kol. aj Schinkel a kol. varovali, že inhibítory P-glykoproteínu môžu dramaticky zvýšiť toxicitu u pacientov na chemoterapii a mali by sa preto používať opatrne.

V staršej publikácii Schinkel a kol. ukázali, že absorpcia orálne podávaného ivermektínu sa zvýšila u myši homozygótnych na narušenie MDR1 génu v porovnaní s normálnymi myšami, čím dokázali, že P-glykoproteín hrá dôležitú úlohu v znižovaní biologickej dostupnosti tohto prostriedku (Cell, 77: 491-502, 1994). Okrem toho táto štúdia tiež ukázala, že penetrácia vinblastínu do rôznych tkanív bola u mutantných myši zlepšená.

Žiadne z publikovaných štúdií neposkytli žiadny režim na realizáciu účinného orálneho podávania slabo biologicky dostupných liečiv, ako je paclitaxel, ľudom, 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.

Spôsoby publikované v doterajšom stave techniky na zvýšenie črevnej absorpcie liečiv, ktoré sa doposiaľ podávali iba parenterálne, sa vo všeobecnosti sústreďujú na použitie podporných prostriedkov zlepšujúcich prenikanie a rozpustnosť, alebo na súbežné podanie intraluminálnou perfúziou do tenkého čreva alebo intravenóznou cestou P-glykoproteínových inhibítorov, napr. Leu a kol., Cancer Chemother. Pharmacol., 35: 432-436, 1995 (perfúzia alebo IV infúzia chinidínu potláča vypudzovanie etopozidu do lúmenu gastrointestinálneho traktu z krvi). Tieto spôsoby však majú mnohé nedostatky. Prostriedky zlepšujúce rozpustnosť a priepustnosť sú často buď nepraktické alebo neúčinné na orálne podanie vo vyžadovaných dávkach a môžu interferovať s farmakologickou aktivitou cieľového liečiva. Parenterálne podanie P-glykoproteínových inhibítorov v terapeutických (alebo blízkyh) dávkach ľudom môže spôsobiť závažné klinické dôsledky. Napríklad v prípade chinidínu môže IV podanie spôsobiť arytmie, periférnu vazodilatáciu, gastrointestinálne problémy a podobne. A čo je najdôležitejšie, neuvádza sa, ako podávať akékoľvek protinádorové prostriedky ľudom orálne.

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 Benetova

prihláška 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 Physicians' Desk Reference. Tieto kritériá zahrnutia nemajú žiadnu hodnotu pre lekárov v praxi, ktorí hľadajú bezpečné, praktické a účinné spôsoby orálneho podávania špecifických farmaceutických prostriedkov.

Ďalším nedostatkom prihlášky Beneta a kol. je štandard použitý na určenie toho, či sa zlepšila biologická dostupnosť liečiva, ktoré sa slabo absorbuje pri orálnom podaní. Benet a kol. naznačujú, že akýkoľvek prostriedok inhibujúci P-glykoproteín, ktorý pri svojej prítomnosti v čreve pri určitej koncentrácii znižuje transmembránový transport Rodamínu 123 P-glykoproteínom v membránových vezikulách kefkovitého lemu alebo bunkách obsahujúcich P-glykoproteín o 10 % alebo viac, možno považovať za biologický zlepšujúci prostriedok pri danej koncentrácii a možno ho použiť v uskutočňovaní ich vynálezu. Ale zvýšenie absorpcie látky inak neabsorbovateľnej z čreva len o 10 % je neadekvátne na to, aby zabezpečilo terapeutickú hodnotu prostriedku na akýkoľvek účel. V skutočnosti podľa smerníc Federal Food and Drug Administration dva farmaceutické prípravky obsahujúce tú istú účinnú zložku ale líšiacie sa v svojich úrovniach biologickej dostupnosti o -20 %/+25 % sa stále považujú za bioekvivalentné, pretože pre väčšinu liečiv rozdiel v koncentrácii účinnej zložky v krvi v hodnote -20 %/+25 % nie je klinicky významný. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Dept. of HHS, 14. vyd., 1994). Keď FDA vyhlási dva farmaceutické

prípravky za bioekvivalentné, lekári a lekárnici ich považujú za voľne navzájom zameniteľné.

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 terapeutickej účinnosti a prijateľnej toxicite.

Je teda potrebný a v doterajšom stave techniky nebol opísaný bezpečný a pritom účinný spôsob zvýšenia systémovej dostupnosti pri orálnom podaní ľudským pacientom liečiv, ktoré sa v súčasnosti podávajú iba parenterálne, pretože sa pri orálnom podaní neabsorbujú dostatočne alebo konzistentne.

Podstata vynálezu

Prekvapujúco sa teraz zistilo a experimentálne overilo, že taxánová trieda antineoplastických prostriedkov, najmä paclitaxel, sa dá podávať človeku orálne, pričom sa dosahujú značné a terapeutické krvné hladiny bez nenáležitej toxicity alebo nepriaznivých vedľajších účinkov pozorované aj bez predbežného podávania liekov na prevenciu nepriaznivých reakcií.

Predložený vynález sa vo svojom podstatnom aspekte týka orálneho podávania jedného taxánu alebo ich kombinácie ľudským pacientom trpiacim chorobnými stavmi reagujúcimi na tieto prostriedky. Výhodným uskutočnením vynálezu je použitie na zvýšenie orálnej biologickej dostupnosti taxánov u ľudí, ktoré taxány sa z gastrointestinálneho traktu alebo čreva slabo absorbujú alebo sa neabsorbujú vôbec, predbežným podaním alebo súbežným podaním človeku orálnou cestou jedného prostriedku alebo kombinácie prostriedkov ("zlepšujúcich prostriedkov") účinných pri inhibícii bunkovej viadliekovej rezistencie. Ak sa použije predbežné podanie, prostriedok alebo prostriedky zlepšujúce biologickú dostupnosť sa musia podávať v dostatočných množstvách a v priebehu dostatočne krátkeho času pred podaním taxánu, ktorého biologická dostupnosť sa má zvýšiť ("cieľové liečivo" alebo "cieľový prostriedok"), aby na mieste absorpcie ostalo dostatočné

množstvo zlepšujúceho prostriedku v čase podania cieľového prostriedku, aby sa účinne potlačila aktivita viacliečivových transportných látok, metabolických enzýmov a/alebo iných faktorov, ktoré bránia alebo inhibujú absorpciu cieľového prostriedku z čreva.

Druhý aspekt alebo uskutočnenie vynálezu sa týka použitia taxánu na výrobu liečiva na liečenie pacientov trpiacich chorobami reagujúcimi na taxán orálnym podaním taxánov, ktoré boli doposiaľ dostupné iba pri parenterálnom podaní. Ďalší aspekt alebo uskutočnenie je použité na prevenciu alebo zníženie hypersenzitivity a alergických reakcií u pacientov liečených taxánovou terapiou.

Predložený vynález sa týka vo svojom základom aspekte orálneho podania antineoplastických prostriedkov triedy taxánov, najmä paclitaxelu a jeho derivátov, analógov a prekursorov, a polosyntetického paclitaxelového analógu - docetaxelu (N-debenzoyl-N-tercbutoxykarbonyl-10-deacetylpaclitaxel), ľudským pacientom trpiacim chorobnými stavmi reagujúcimi na taxány. Medzi výhodné uskutočnenia alebo aspekty vynálezu patrí (a) použitie taxánu na výrobu liečiva na orálne podávanie doposiaľ podávané iba parenterálne s dostatočnou biologickou dostupnosťou na dosiahnutie terapeutických krvných hladín; (b) použitie taxánu na výrobu liečiva na liečenie ľudských pacientov trpiacich chorobnými stavmi reagujúcimi na taxány orálnym podávaním taxánov; a (c) použitia taxánu na výrobu liečiva na prevenciu alebo zníženie hypersenzitivity a alergickej reakcie u pacientov pod taxánovou terapiou.

Pojem "biologická dostupnosť" v tu používanom význame označuje systémovú dostupnosť (t.j. krvné/plazmové hladiny) daného množstva liečiva podaného pacientovi.

Teraz sa zistilo, že taxány, ktoré majú slabé profily orálnej absorpcie, možno podávať orálne ľuďom, pričom sa dosahuje dostatočná systémová absorpcia a orálna biologická dostupnosť s plazmovými hladinami v terapeutickom rozmedzí. Skutočne sme podávali taxán paclitaxel orálne ľudským pacientom trpiacim rakovinami a overili sme, že sa u týchto pacientov dosiahli terapeutické krvné hladiny paclitaxelu v dlhšom trvaní.

V štúdiách na zvieratách sme pozorovali, že niektoré prostriedky, ako napríklad cyklosporín A, keď sa podajú orálne bezprostredne po a/alebo pred liečivami ako paclitaxel, zvyšujú absorpciu týchto liečiv z čreva v neočakávanej a prekvapujúcej miere, čo má za následok dosiahnutie terapeutických hladín. Nie je však vôbec jasné, či sú tieto pozorované výsledky spôsobené potlačením P-glykoproteínovej pumpy.

Zdôrazňuje sa, že predložený vynález nie je obmedzený na použitie žiadnych konkrétnych prostriedkov podporujúcich biologickú dostupnosť na súbežné podanie s orálnym taxánom, aby sa tento stal biologicky dostupným pre ľudských pacientov. Vynález sa týka orálneho podávania taxánov ľudským pacientom všeobecne a nie je obmedzený na žiadne špecifické zlepšujúce látky, dávky alebo režimy alebo využitie konkrétnych biologických mechanizmov alebo farmaceutických techník na sprístupnenie taxánov na orálne podávanie človeku.

Výhodné uskutočnenie použitia podľa vynálezu na orálne podávanie paclitaxelu, jeho derivátov, analógov a prekursorov 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.

Do triedy orálne podávaných cieľových terapeutických prostriedkov, ktorých orálna absorpcia sa zvyšuje pomocou zlepšujúcich prostriedkov, patria okrem iných nasledujúce:

Paclitaxel, iné taxány, docetaxel a deriváty a prekurzory všetkých predchádzajúcich, najmä ich 2'-MPM soli a iné 2'-metylpyridíniové soli.

Tabuľka 1

Cyklosporíny A až Z

Cyklosporín	Aminokyseliny										
Cy-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CyA	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
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	MeVal
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	Deoxy-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	Mebmt	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
CyK	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

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

Cyklosporín	Aminokyseliny										
Cy-	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
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	Mebmt	Thr	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
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
CyY	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyZ	MeAmino- nooktá- nová kyselina	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

Cyklosporíny sú skupina nepolárnych cyklických oligopeptidov (z ktorých niektoré majú imunosupresívnu aktivitu) produkovaných rodom Topycladium, vrátane napr. Topycladium inflatum Gams (predtým označovaná ako Trichoderma polysporum), Topycladium 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.

Jedným z prekvapujúcich zistení vynálezu je, že imunosupresia pozorovaná pri niektorých cyklosporínoch nie je nevyhnutne spojená so zlepšením orálnej biologickej dostupnosti terapeutických prostriedkov. Cyklosporín F takto zlepšuje orálnu biologickú dostupnosť paclitaxelu, hoci podľa správ z literatúry nevykazuje

imunosupresívnu aktivitu. Stewart a kol., Transplantation Proceedings, 20:(Supp. 3) 989-992 (1988); Granelli-Piperno a kol., Transplantation, 46:535-60S (1988).

Ďalším možným vysvetlením pozorovanej zvýšenej biologickej dostupnosti paclitaxelu je, že môže dochádzať k interakcii na úrovni enzýmov metabolizujúcich liečivo pre cyklosporín a paclitaxel. Je známe, že oba prostriedky sa vysoko metabolizujú systémom cytochrómu P-450 (napr. P-450 3A), ktorý sa sústreďuje v pečeni ako aj v tenkom čreve. Je predstaviteľné, že cyklosporín, ktorý sa podal najprv, mohol inhibovať tieto enzýmy, takže paclitaxel, ktorý je nepolárny a lipofilný, sa mohol absorbovať. Za neprítomnosti tejto lokálnej inhibície by sa paclitaxel metabolizoval na polárnejšie metabolity, ktoré by neprechádzali slizničnými bunkami.

Táto teoretická inhibícia črevného metabolizmu cieľového prostriedku by mohla mať malý alebo žiadny efekt pri zvyšovaní systémových krvných hladín, keď sa cieľový prostriedok podáva intravenózne. Navyše keďže primárnym efektom prostriedku zvyšujúceho orálnu absorpciu môže byť lokálny efekt v lúmene čreva, dávky, ktoré sú subterapeutické (napr. čo sa týka imunosupresie), by mali byť účinné pri dosahovaní požadovaného účinku. Toto je dôležitý ohľad v prípade zlepšujúcich prostriedkov ako napríklad cyklosporínov, ktoré majú silnú imunosupresívnu aktivitu a môžu spôsobiť problémy s toxicitou, ak sa podávajú vo vysokých dávkach. Naše pozorovanie, že neimunosupresívne cyklosporíny, ako je cyklosporín F, môžu ešte stále fungovať ako orálne zlepšujúce prostriedky, majú veľkú klinickú hodnotu.

Je dôležité poznamenať, že zatiaľ čo poskytujeme hypotézy v súvislosti s mechanizmami pôsobenia, na ktorých sa zakladá náš vynález, v skutočnosti nepoznáme mechanizmy zodpovedné za prekvapujúce zistenia tu diskutované; a toto neprekáža odborníkom v uplatňovaní opísaného vynálezu. Je celkom dobre možné, že žiadny z navrhovaných mechanizmov, niektoré z nich, alebo všetky hrajú úlohu v experimentálne a klinicky overenom zlepšení orálnej biologickej dostupnosti taxánov (špecificky paclitaxelu).

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. Použitie 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 2 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 taxolovej terapii (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.

Výhodné orálne dávky pre paclitaxel a iné taxány podávané podľa vynálezu sú asi 50 až 200 mg/m² alebo asi 2 až 6 mg/kg.

V niektorých situáciách môže byť vhodné podať pacientovi vyššiu počiatočnú zavádzaciu dávku cieľového prostriedku, aby sa dosiahli špičkové krvné hladiny, po čom nasledujú nižšie udržiavacie dávky.

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

Predložený vynález pokrýva aj použitie taxánu na výrobu liečiva na liečenie ľudských pacientov postihnutých rakovinou, nádormi, Kaposiho sarkómom, zhubnými nádormi, nekontrolovanou proliferáciou tkaniva alebo buniek po zranení tkaniva a akýmkoľvek inými chorobnými stavmi reagujúcimi na paclitaxel, taxány, docetaxel, a/alebo prekurzory a deriváty všetkých predchádzajúcich, napríklad paclitaxel 2'-MPM a docetaxel 2'-MPM, pričom orálne podávané liekové formy obsahujú jeden alebo viacero týchto prostriedkov. 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).

Protinádorové prostriedky, ktoré sa doposiaľ podávali ľudským pacientom iba parenterálne, sa teraz môžu podávať ľuďom podľa vynálezu orálnou cestou s dostatočnou biologickou dostupnosťou, aby sa dosiahli farmakologicky aktívne krvné koncentrácie, ktoré budú osobitne účinné pri liečbe pacientov s primárnymi nádormi a metastázami. Účinné zložky preniknú črevnou stenou v dôsledku predchádzajúceho a/alebo súbežného podania cyklosporínových zlepšujúcich prostriedkov a prejdú rýchlo do vstupnej cirkulácie, čím sa zabezpečí vyššia počiatočná koncentrácia chemoterapeutických prostriedkov v pečeni (vyššia lokálna koncentrácia, ako sa v súčasnosti dosahuje IV infúznou terapiou) ako vo všeobecnej systémovej cirkulácii alebo vo väčšine ostatných orgánov za jeden a

sedem dní. Navyše si treba uvedomiť, že vyššie hladiny paclitaxelu v pečeni po orálnom podaní sa nemusia odraziť vo zvýšených plazmových hladinách vzhľadom na pečeňový efekt prvého prechodu. Použitie podľa vynálezu je pri selektívnej produkcii vysokých krvných koncentrácií protinádorových prostriedkov osobitne hodnotný pri liečbe pečeňových rakovín (napr. hepatocelulárneho karcinómu a pečeňových metastáz), gastrointestinálnych rakovín (napr. hrubého čreva, rekta) a rakovín pľúc.

Plazmové hladiny účinných cieľových prostriedkov podávaných orálne s vhodnými zlepšujúcimi prostriedkami podľa predloženého vynálezu sú pozoruhodne a prekvapujúco podobné tým, ktoré sa pozorujú pri IV podávaní. Séria štúdií na pokusných zvieratách ukázala, že plazmové hladiny ustáleného stavu paclitaxelu sa dosiahli pri orálnom súbežnom podaní s CsA do tretieho dňa režimu. Hladiny cieľového prostriedku dosiahnuté v ustálenom stave boli porovnateľné s tými, ktoré sa dosiahli u pacientov 96-hodinovou IV infúziou paclitaxelu. Miera odozvy 27 % sa zistila u pacientov s taxánovým zlyhaním s metastatickou rakovinou prsníka liečených kontinuálnou 96-hodinovou infúziou každé tri týždne (Seidman et al., *J. Clin. Oncol.*, 14:1877, 1996). Predpokladá sa, že podobné výsledky možno dosiahnuť liečbou podľa predloženého vynálezu bez nepohodlia a rizík zdĺhavých IV infúzií.

Údaje zobrazené na obrázkoch 1 až 4, ktorých prehľad je uvedený ďalej v opise, sú osobitne pozoruhodné a prekvapujúce. Ako je podrobnejšie opísané v nižšie uvedených príkladoch, údaje zobrazené na obrázku 1 boli generované zo štúdií podávania paclitaxelu potkanom, ale údaje zobrazené na obrázkoch 2 a 3 odrážajú skutočné koncentračné hladiny paclitaxelu v priebehu času v plazme dvoch ľudských pacientov, ktorým sa podal orálny paclitaxel v súlade s predloženým vynálezom, t.j. so súbežným podaním orálneho cyklosporínového zlepšujúceho prostriedku. Údaje získané na ľuďoch sú pozoruhodné nielen preto, že odrážajú po prvýkrát, podľa prieskumu literatúry, že paclitaxel sa podával orálne ľuďom s potrebou paclitaxelovej terapie, ale aj preto, lebo sa dosiahli terapeutické plazmové hladiny a udržali sa v priebehu asi 24-hodinového obdobia; hladiny liečiva pozorované v plazme ľudských pacientov boli skutočne porovnateľné s hladinami dosahovanými pri IV podávaní a dané použitie nespôsobilo vážne lokálne alebo systémové vedľajšie účinky.

Okrem skúšok na zvieratách (potkanoch) s údajmi uvedenými v príkladoch a zobrazenými na obrázkoch 1 a 4 sme vykonali rozsiahle série štúdií na potkanoch, pri ktorých sa paclitaxel a iné taxány podávali orálne spolu s cyklosporínom A a inými cyklosporínmi C, D, F, a G zlepšujúcimi biologickú dostupnosť a výsledky týchto štúdií boli uvedené a ilustrované v súbežnej hlavnej prihláške so sériovým číslom 08/733,142. Navyše účinky orálneho podávania taxánov, konkrétne paclitaxelu, zvieracím subjektom súbežne s orálnymi dávkami cyklosporínov sa porovnali v hlavnej prihláške s podaním tých istých cieľových prostriedkov samotných, IV a orálnou cestou, a podaním iných potenciálnych ale menej účinných prostriedkov zlepšujúcich biologickú dostupnosť spolu s cieľovými liečivami. Zistenia a experimentálne príklady prihlášky so sériovým číslom 08/733,142 sa týmto zahŕňajú odkazom.

Teraz sa ukázalo, že farmakokinetický profil paclitaxelu podávaného súbežne s orálnym cyklosporínom A je celkom porovnateľný s profilom u ľudských pacientov pod tým istým režimom. Obrázok 4 odráža superimpozíciu na tom istom grafe plazmových koncentračných kriviek pre paclitaxel v priebehu 24-hodinového obdobia po orálnom súbežnom podaní dvoch dávok zlepšujúceho prostriedku (cyklosporín A) v hodinových intervaloch s orálnym paclitaxelom podaným po druhej dávke zlepšujúceho prostriedku, pričom uvedené údaje sú získané z 24-hodinovej štúdie na potkanoch zobrazenej na obrázku 1 a štúdií na ľudských pacientoch zobrazených na obrázkoch 2 a 3. Možno pozorovať, že tri krivky na grafe na obrázku 4 (jedna pre potkany a dve pre ľudí) majú veľmi podobnú konfiguráciu, čo naznačuje, že výsledky na ľuďoch potvrdzujú výsledky testov na zvieratách.

Predložená prihláška neznižuje dôležitosť a relevantnosť dát získaných na potkanoch, ani od nich neodpútava pozornosť. Potkan je akceptovaným modelom na hodnotenie farmakokinetiky a absorpčných profilov chemoterapeutických prostriedkov. Avšak vzhľadom na známe medzidruhové variácie žiadny klinický alebo lekársky praktik by nemohol podávať paclitaxel alebo iné taxány orálne človeku opierajúc sa iba o údaje získané na zvieratách bez akejkoľvek klinickej skúsenosti s človekom. V rozpore s bežnými zvyklosťami v danej oblasti sme presadzovali a poskytli také použitie, pri ktorom možno taxány podávať orálne človeku.

bezpečným a účinným spôsobom. Z hľadiska lekára je predložený vynález obrovským zlepšením v porovnaní s doterajším stavom techniky a prináša poznanie, že farmakologické vlastnosti taxánu ako napríklad paclitaxelu možno využiť v klinickej praxi bez požiadavky intravenózných katétrov a času stráveného v nemocnici alebo na chemoterapeutickej klinike, bez výdavkov na ošetrojúci personál, nepohodlie a riziko infekcie pacienta a dokonca aj bez premedikácie na prevenciu hypersenzitivity alebo alergických reakcií a potenciálnych nepriaznivých účinkov samotných premedikácií.

Orálne liekové formy cieľových prostriedkov, ktorých biologická dostupnosť sa zvyšuje súbežným podaním zlepšujúcich prostriedkov, môžu byť vo forme konvenčných tabliet, kapsúl (z mäkkého alebo tvrdého gélu), kapletov, gelcaps, piluliek, kvapalín (napr. roztokov, suspenzií alebo elixírov), práškov, pastiliek, mikronizovaných častíc alebo osmotických podávacích systémov a akýchkoľvek iných liekových foriem známych v oblasti farmácie. Medzi kvapalnú prípravku môžu patriť napríklad paclitaxel alebo iný taxán vo vehikulu obsahujúcom CREMOPHOR EL alebo iný polyetoxylovaný ricínový olej, alkohol a/alebo polyoxyetylovaný sorbitan monooleát (napr. TWEEN[®] 80, ICI Americas, Inc.) s príchutou alebo bez nej. Každá lieková forma obsahuje účinné množstvo taxánového cieľového prostriedku a farmaceuticky inertné zložky, napr. konvenčné vehikulá, pomocné látky, plnivá, spojivá, dezintegrátory, rozpúšťadlá, solubilizačné prostriedky, sladidlá, farbivá a akékoľvek iné inaktívne zložky, ktoré sa bežne pridávajú do farmaceutických liekových foriem na orálne podanie. Mnoho takých liekových foriem a orálnych pomocných látok bezprostredne po uvedení ich inaktívnych zložiek možno nájsť v Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydanie (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 pacienta) alebo asi 2 až 30 mg/kg (na základe telesnej hmotnosti 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 použitie 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 náhlej a rýchlej 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 aspektu vynálezu sa uvádza kombinácia orálnych liekových foriem, ktoré obsahujú stanovené množstvá aspoň jedného zlepšujúceho prostriedku a aspoň jedného cieľového prostriedku. Takými liekovými formami môžu napríklad byť tablety, kapsule, kaplety, gelcaps, pilulky, kvapaliny, pastilky a akékoľvek iné konvenčné orálne liekové formy obsahujúce ako účinné zložky účinné množstvo zlepšujúce biologickú dostupnosť protinádorového alebo antineoplastického prostriedku ako aj vhodné inaktívne zložky. Jeden taký kombinačný produkt obsahuje od asi 0,1 do asi 20 mg/kg jedného alebo viacerých cyklosporínov A, D, C, F a G, dihydro CsA, dihydro CsC a acetyl CsA spolu s asi 20 až asi 1000 mg/m² (na základe priemernej plochy tela pacienta) a s výhodou asi 50 až 200 mg/m² paclitaxelu, docetaxelu, iných taxánov alebo paclitaxelových alebo docetaxelových derivátov ako napríklad paclitaxel 2'-MPM alebo docetaxel 2'-MPM.

Súbežné podávanie zlepšujúcich prostriedkov s cieľovými liečivami podporuje nielen orálnu biologickú dostupnosť týchto prostriedkov, ale umožňuje aj ich použitie pri liečbe nádorov na miestach vysoko chránených MDR, napr. testes a mozog. Ďalším aspektom predloženého vynálezu je teda aj dodávanie protinádorových liečiv na miesta nádorov chránené MDR prostredníctvom orálneho súbežného podávania zlepšujúcich prostriedkov a protinádorových prostriedkov, čo umožňuje liečbu mozgových nádorov ako napríklad glioblastoma multiforme.

Ďalšie výhody predloženého vynálezu sú v oblasti bezpečnosti. Vzhľadom na svoje fyzikálnochemické vlastnosti sa paclitaxel musí solubilizovať v zmesi Cremophoru a etanolu a tieto pomocné látky môžu byť zodpovedné za aspoň niektoré z reakcií alergického typu vyskytujúcich sa u pacientov pod paclitaxelovou terapiou. Použili sa aj iné solubilizačné prostriedky, ale žiadne neboli také vhodné ako Cremophor s etanolom. Paclitaxel sa musí pacientom podávať pomaly a zdravotnícky personál musí byť v sústavnej pohotovosti vzhľadom na ťažké hypersenzitívne reakcie. Pri štandardných intravenózných režimoch sa vo všeobecnosti vyžadujú premedikačné režimy H-1 a H-2 blokátorov plus steroidov. Avšak aj keď sa nepoužije solubilizácia pomocou Cremophoru a etanolu, intravenózne taxány môžu po intravenóznom podaní napriek tomu vyvolať ťažké reakcie. Podanie docetaxelu je takto spojené s anasarkou a inými reakciami. Terapie s potenciálom eliminovania alebo zníženia potreby premedikácie za týchto okolností by boli klinicky veľmi hodnotné.

Predložený vynález v jednom zo svojich uskutočnení poskytuje použitie taxánu na výrobu liečiva na prevenciu alebo zníženie hypersenzitivity a alergických reakcií u ľudských pacientov liečených taxánovou terapiou. Toto použitie obsahuje orálne podanie taxánu pacientom. Orálne podanie spôsobí také nepriaznivé reakcie s oveľa nižšou pravdepodobnosťou ako intravenózna terapia. Podali sme paclitaxel ľudským pacientom (pozrite príklady 2 a 3) bez akejkoľvek premedikácie (t.j. s H-1 alebo H-2 blokátormi alebo steroidmi) a nepozorovali sa žiadne hypersenzitívne reakcie, pričom sa dosiahli terapeutické obehové hladiny.

Použitie paclitaxelu je navyše spojené s radom toxicít a vedľajších účinkov. Dve z najdôležitejších toxicít sú neutropénia a neuropatia. Celý rad klinických údajov ukázal, že by bolo vhodné udržiavať obehové plazmové koncentrácie

v určitom intervale, aby sa maximalizovala protinádorová aktivita a minimalizovali sa vedľajšie účinky, najmä neutropénia. Pri mnohých typoch nádorov sa predpokladá, že nízka ale dlhodobá expozícia nádorových buniek v tele má za následok lepšie klinické výsledky. Predpokladá sa teda, že plazmové hladiny okolo 0,03 mikromólu by inhibovali izoprenyláciu proteínov rakovinových buniek a hladiny okolo 0,1 mikromólu by blokovali rozklad mikrotubúl. Existujú klinické údaje ukazujúce, že sústavné intravenózne podávanie v priebehu niekoľkých dní s cieľom dosiahnuť interval asi 0,05 až 0,1 mikromólu v obehú môžu minimalizovať toxicity a spôsobiť regresie nádorov, niekedy dokonca aj u pacientov, ktorých nádory nereagovali na trojhodinové infúzne režimy. V súčasnosti schválené trojhodinové infúzne režimy paclitaxelu dosahujú špičkové plazmové koncentrácie, ktoré značne presahujú tieto hladiny.

Predložený vynález tiež umožňuje podávať paclitaxel v pomerne riedkych denných dávkach (napr. asi dvakrát denne) a podľa harmonogramov, ktoré by inak neboli možné alebo praktické pri intravenóznej ceste. Použitie zlepšujúceho prostriedku (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.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 je graf odrážajúci hladiny paclitaxelu v obehú v odobratých vzorkách: (a) dolná krivka - v priebehu 6 až 8 hodín od jednej skupiny potkanov, ktorým sa podal iba paclitaxel a (b) horná krivka - v priebehu 24 hodín od druhej skupiny potkanov, ktorým sa podal orálne jednu hodinu pred súbežným podaním orálneho cyklosporínu A a orálneho paclitaxelu.

Obrázok 2 je graf odrážajúci hladiny paclitaxelu v plazmových vzorkách ľudského pacienta, ktorému sa podal orálny paclitaxel po dvoch dávkach orálneho

cyklosporínu A, pričom prvá sa podala hodinu pred dávkou paclitaxelu a druhá sa podala bezprostredne pred paclitaxelom.

Obrázok 3 je graf odrážajúci hladiny paclitaxelu vo vzorkách plazmy od druhého ľudského pacienta, ktorému sa podal orálny paclitaxel tým istým režimom, ktorý je opísaný pri obrázku 2.

Obrázok 4 je graf odrážajúci porovnanie kriviek plazmových hladín paclitaxelu určených v priebehu 24 hodín u potkanov (obrázok 1) a u ľudí (obrázky 2 a 3), ktorým sa podal orálny paclitaxel po dvoch dávkach orálneho cyklosporínu A.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú rôzne aspekty vynálezu a demonštrujú dosiahnuté neočakávané, veľmi podstatné zvýšenia orálnej absorpcie paclitaxelu. Tieto príklady však nemajú akýmkoľvek spôsobom obmedzovať rozsah vynálezu alebo stanovovať špecifické zlepšujúce alebo cieľové prostriedky, intervaly dávok, testovacie postupy alebo iné parametre, ktoré sa musia používať výlučne, aby sa vynález realizoval.

Príklad 1

Šesť (6) zdravých potkanov Sprague Dawley, všetky vážiace od 225 do 275 gramov a približne šesť až osem týždňov staré, dostalo jednu orálnu dávku paclitaxelu v množstve 9 mg/kg. Vzorky krvi sa odobrali z chvostovej žily každého potkana po 0,5, 1, 2, 3, 4 a 6 hodinách po dávke paclitaxelu. Jednotlivé vzorky sa centrifugovali a sérum sa oddelilo. Pre každý časový interval sa príslušných šesť vzoriek skombinovalo, čím sa získala jediná reprezentatívna vzorka. Všetky vzorky sa analyzovali na nezmenený paclitaxel pomocou LC/MS s dolným limitom kvantifikácie 50 pg/ml.

Výsledky štúdie sú graficky ilustrované dolnou krivkou na obrázku 1, ktorá naznačuje, že biologická dostupnosť orálne podaného paclitaxelu v sére bola menej ako 1 %.

Príklad 2

Desať (10) zdravých potkanov Sprague Dawley s rovnakými charakteristikami, ako potkany použité v štúdiu opísanej v príklade 1, dostalo 5 mg/kg orálneho cyklosporínu A a o hodinu neskôr ďalšiu dávku 5 mg/kg orálneho cyklosporínu A a 9 mg/kg orálneho paclitaxelu.

Vzorky krvi sa odobrali z chvostovej žily každého potkana po 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 a 24 hodinách po podaní paclitaxelu. Po príslušnom spracovaní vzoriek a vytvorení jednej kombinovanej vzorky za skupinu sa plazma z každej vzorky analyzovala na nezmenený paclitaxel.

Výsledky tejto štúdie sú graficky ilustrované na hornej krivke obrázka 1. Možno pozorovať, že plazmové hladiny paclitaxelu v tejto skupine zvierat boli niekoľkokrát vyššie počas prvých šiestich hodín, ako u potkanov z príkladu 1, ktorí dostali samotný paclitaxel, že hladiny s cieľovými terapeutickými hodnotami alebo nad nimi sa udržali osem (8) hodín po dávke a že významné plazmové hladiny sa udržali v priebehu celého 24-hodinového obdobia.

Príklad 3

71-ročný muž s rakovinou prostaty trvajúcou tri roky súhlasil s požitím orálnej dávky paclitaxelu a zlepšujúceho prostriedku vo forme cyklosporínu A. Plocha jeho tela bola 2,04 štvorcových metrov a jeho hmotnosť bola približne 84 kilogramov. Po nočnej hladovke dostal dve orálne dávky cyklosporínu A (Sandimmune 5 mg/kg) v hodinovom intervale. Hneď po druhej dávke pacient vypil roztokovú dávku na báze Cremophoru a alkoholu obsahujúcu paclitaxel v množstve 180 mg rozpustený v 120 ml 5 % dextrózy vo vode, t.j. asi 2,0 mg/kg telesnej hmotnosti alebo asi 90 mg/m² plochy tela. Štandardné premedikácie, ktoré sa bežne používajú pri krátkodobých infúziách taxánov, sa nepodali. Po vypítí roztoku pacient poznamenal, že chuť bola nepríjemná. Počas niekoľkých hodín mal niekoľko riedkych stolíc. Niekoľko hodín po dávke udával aj nejaké návaly, ktoré mohli súvisieť s dočasným vysadením jeho antihypertenznej medikácie. Jeho klinický priebeh bol inak bez výrazných zmien.

Vzorky plazmy sa odoberali v častých intervaloch po podaní paclitaxelu a boli analyzované pomocou LC/MS. Plazmové hladiny v závislosti od času sú zobrazené na obrázku 2. Špička sa dosiahla asi 4 hodiny po dávke a hladiny nad 0,07 mikromólu sa dosiahli od asi jednej do piatich hodín. Hladiny porovnateľné s hladinami u pacientov s rakovinou prsníka liečených 96-hodinovými intravenóznymi infúziami paclitaxelu (0,05 mikromólu) sa vyskytovali asi 10 až 12 hodín (Seidman et al., Clin. Oncol., 14:1877, 1996).

Príklad 4

75-ročný muž s rakovinou prostaty trvajúcou niekoľko rokov dostal orálnu dávku paclitaxelu a cyklosporínu A. Plocha jeho tela bola 1,82 štvorcových metrov a jeho hmotnosť bola približne 72 kilogramov. Po nočnej hladovke dostal rovnaký režim cyklosporínu A (Sandimmune 5 mg/kg) a orálneho paclitaxelu (180 mg) ako pacient v príklade 1, čo sa u tohto pacienta rovnalo asi 2,5 mg/kg alebo asi 100 mg/m² paclitaxelu. Štandardné premedikácie, ktoré sa bežne používajú pri krátkodobých infúziách taxánov, sa opäť nepodali. Po vypítí roztoku pacient poznamenal, že chuť bola nepríjemná. Počas niekoľkých hodín mal niekoľko riedkych stolíc. Došlo uňho aj k miernemu poklesu krvného tlaku po dávke, čo

mohlo súvisieť s vazovagálnou reakciou spôsobenou lačnosťou a odbermi krvi. Ako opatrenie sa pacientovi podalo intravenózne asi 100 ml fyziologického roztoku. Po zjedení obeda sa cítil oveľa lepšie a zvyšok jeho klinického priebehu bol inak bez výrazných zmien.

Vzorky plazmy sa odoberali v častých intervaloch po podaní paclitaxelu a boli analyzované pomocou LC/MS. Plazmové hladiny v závislosti od času sú zobrazené na obrázku 3. Špičková hladina bola takmer 0,3 mikromólov a vyskytla sa 4 hodiny po dávke. Hladiny nad 0,07 mikromólov sa dosiahli od asi jednej do desiatich hodín. Hladiny porovnateľné s hladinami u pacientov s rakovinou prsníka liečených 96-hodinovými intravenóznymi infúziami paclitaxelu sa vyskytovali asi 12 až 15 hodín.

Ako bolo uvedené vyššie, obrázok 4 predstavuje kombináciu koncentračných hladín paclitaxelu určených v priebehu času u potkanov (horná krivka z obrázka 1) a u ľudí (krivky z obrázkov 2 a 3), ktorým sa podal orálny paclitaxel po dvoch dávkach orálneho cyklosporínu v hodinovom intervale v súlade s predloženým vynálezom. Je viditeľné, že koncentračné hladiny dosiahnuté u ľudí nielen potvrdzujú účinnosť predloženého vynálezu pri zabezpečení orálnej biologickej dostupnosti paclitaxelu po prvýkrát, ale prekračujú koncentračné hladiny dosiahnuté na modeli potkanov. Tieto výsledky sú neočakávané a prekvapujúce a kým sme nedemonštrovali klinickú účinnosť predmetného použitia u ľudí, nebolo to možné predvídať na základe akýchkoľvek zistení doterajšieho stavu techniky o cyklosporínoch alebo iných potenciálnych zlepšujúcich prostriedkoch alebo o paclitaxeli, jeho derivátoch, analógoch alebo iných taxánoch:

Ukázalo sa teda, že sa poskytuje použitie, ktoré dosahuje 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. Použitie taxánu na výrobu liečiva na liečenie ľudského pacienta trpiaceho na chorobný stav reagujúci na taxán, kde liečivo je vo forme na orálne podávanie.
2. Použitie podľa nároku 1, kde uvedeným taxánom je paclitaxel.
3. Použitie podľa nároku 1, kde uvedeným taxánom je docetaxel.
4. Použitie podľa nároku 1, kde uvedeným taxánom je derivát, analóg alebo prekurzor paclitaxelu alebo docetaxelu.
5. Použitie podľa nároku 4, kde uvedeným taxánom je prekurzor vybraný zo skupiny zahrňujúcej paclitaxel-2'-MPM a docetaxel-2'-MPM.
6. Použitie podľa nároku 2, kde uvedená dávková forma obsahuje od približne 2 do približne 30 mg/kg paclitaxelu na základe telesnej hmotnosti pacienta.
7. Použitie podľa nároku 6, kde uvedená dávková forma obsahuje od približne 2 do približne 6 mg/kg paclitaxelu.
8. Použitie podľa nároku 2, kde uvedená dávková forma obsahuje od približne 20 do približne 1 000 mg/m² paclitaxelu na základe plochy tela pacienta.
9. Použitie podľa nároku 8, kde uvedená dávková forma obsahuje od približne 50 do približne 200 mg/m² paclitaxelu.
10. Použitie podľa nároku 1, kde uvedený chorobný stav je vybraný zo skupiny zahrňujúcej rakovinu, nádory, zhubné nádory, nekontrolovanú tkanivovú alebo bunkovú proliferáciu po zranení tkaniva, polycystickú obličkovú chorobu a maláriu.
11. Použitie podľa nároku 10, kde uvedenou chorobou je rakovina vybraná zo skupiny zahrňujúcej hepatocelulárny karcinóm, pečeňové metastázy, rakovinu gastrointestinálneho traktu, pankreasu, prostaty a pľúc, a Kaposiho sarkóm.
12. Použitie taxánu na výrobu liečiva na prevenciu alebo zníženie hypersenzitivity a alergických reakcií u ľudských pacientov liečených taxánovou terapiou na

chorobné stavy reagujúce na taxán, kde liečivo je vo forme na orálne podávanie.

13. Použitie podľa nároku 12, kde uvedeným taxánom je paclitaxel.
14. Použitie podľa nároku 13, kde uvedeným taxánom je docetaxel.
15. Použitie podľa nároku 13, kde uvedeným taxánom je derivát, analóg alebo prekursor paclitaxelu alebo docetaxelu.
16. Použitie podľa nároku 15, kde uvedeným taxánom je prekursor paclitaxel-2'-MPM alebo prekursor docetaxel-2'-MPM.
17. Použitie podľa nároku 12, kde liečivo je na orálne podávanie bez predchádzajúceho podania liečiva na prevenciu hypersenzitivity alebo alergických reakcií na taxán.
18. Použitie podľa nároku 11, kde liečivo je na orálne podávanie v kombinácii s orálnym podávaním prostriedku zvyšujúceho biologickú dostupnosť.
19. Použitie podľa nároku 18, kde prostriedok zlepšujúci biologickú dostupnosť je cyklosporín.
20. Použitie podľa nároku 19, kde cyklosporínom je cyklosporín A.
21. Použitie podľa nároku 18, kde cyklosporín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej cyklosporíny A až Z, (Me-Ile-4)-cyklosporín, dihydrocyklosporín A, dihydrocyklosporín C a acetylcyklosporín A.
22. Použitie podľa nároku 18, kde cyklosporín je vybraný zo skupiny zahrňujúcej cyklosporín A, cyklosporín C, cyklosporín D, cyklosporín F, dihydrocyklosporín A, dihydrocyklosporín C a acetylcyklosporín A.