



(19) **UA** (11) **74 767** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99116450, 22.04.1998

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2006

(30) Приоритет: 27.05.1997 US 08/863,513

(46) Дата публикации: 15.02.2006 А61К 31/337  
20060101CFI20050919ВНUA А61К  
38/12 20060101CLI20060203ВНUA  
А61Р 35/00  
20060101CLI20050919ВНUA А61Р  
37/00 20060101CLI20050919ВНUA

(86) Заявка РСТ:  
РСТ/US98/07776, 19980422

(72) Изобретатель:

Бродер Сэмюель, US,  
Дачин Кеннет Л., US,  
Селим Сами, US

(73) Патентовладелец:

БЕЙКЕР НОРТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.,  
US

(54) СПОСОБ И КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАКСАНОВ ПАЦИЕНТАМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу предупреждения или снижения повышенной чувствительности или аллергических реакций у больного, получающего таксаны. Способ включает в себя пероральное применение таксанов, преимущественно паклитакселя, вместе с усиливающим агентом, относящимся к циклоспорином, преимущественно циклоспорин А. Предложен метод применения, который позволяет

предупреждать развитие гиперчувствительности или аллергических реакций.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 2, 15.02.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 4 7 6 7 C 2

U A 7 4 7 6 7 C 2



(19) **UA** (11) **74 767** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99116450, 22.04.1998

(24) Effective date for property rights: 15.02.2006

(30) Priority: 27.05.1997 US 08/863,513

(46) Publication date: 15.02.2006A61K 31/337  
20060101CFI20050919BHUA A61K  
38/12 20060101CLI20060203VHUA  
A61P 35/00  
20060101CLI20050919BHUA A61P  
37/00 20060101CLI20050919BHUA

(86) PCT application:  
PCT/US98/07776, 19980422

(72) Inventor:

Broder Samuel, US,  
Dachin Kenneth L., US,  
Selim Sami, US

(73) Proprietor:

BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC., US

(54) **METHOD AND COMPOSITION FOR ORAL USE OF TAXANES IN PATIENTS**

(57) Abstract:

A method of treating human patients suffering from taxane-responsive disease conditions is also provided, as well as a method for providing such treatment while preventing or reducing hypersensitivity and allergic reactions without the need for pre-medication. In a preferred embodiment, the taxane, preferably paclitaxel, is co-administered to the patient with an oral

cyclosporin enhancing agent, preferably cyclosporin A.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 2, 15.02.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 4 7 6 7 C 2

U A 7 4 7 6 7 C 2



(19) **UA** (11) **74 767** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
99116450, 22.04.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 27.05.1997 US 08/863,513

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.02.2006A61K 31/337 20060101CFI20050919ВНUA A61K 38/12 20060101CLI20060203ВНUA A61P 35/00 20060101CLI20050919ВНUA A61P 37/00 20060101CLI20050919ВНUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
PCT/US98/07776, 19980422

(72) Винахідник(и):  
Бродер Семюель , US,  
Дачін Кеннет Л. , US,  
Селім Самі , US

(73) Власник(и):  
БЕЙКЕР НОРТОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ІНК., US

(54) СПОСІБ І КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ТАКСАНІВ ХВОРИМ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу попередження чи зниження підвищеної чутливості або алергічних реакцій у хворого, що одержує таксанову терапію з приводу таксан-сприйнятливих хворобливих станів. Спосіб передбачає введення медичного препарату хворому, який страждає від зазначеного

стану, перорально разом з таксаном, краще паклітакселем, вводять циклоспориновий підсилюючий агент, краще циклоспорин А, без попереднього введення медикаменту для попередження гіперчутливості або алергічних реакцій.

U A 7 4 7 6 7 C 2

U A 7 4 7 6 7 C 2

## Опис винаходу

Винахід стосується способів та композицій для перорального введення хворим фармацевтичних агентів, які погано всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, і способів лікування пацієнтів шляхом перорального введення таких агентів. Один з головних аспектів винаходу стосується способів та композицій для перорального введення паклітакселю та споріднених таксанів хворим.

Багато цінних фармакологічно активних сполук не можуть бути ефективно введені хворим пероральним шляхом внаслідок поганого чи несталою системного всмоктування з шлунково-кишкового тракту. Тому всі ці фармацевтичні агенти звичайно вводяться внутрішньовенними шляхами, що вимагає втручання лікаря чи іншого фахівця системи охорони здоров'я, пов'язане із значними незручностями та потенційними локальними травмами пацієнта, і навіть, у випадку певних внутрішньовенних інфузій, потребує введення в умовах лікарні з хірургічним доступом.

Одним з важливих класів цитотоксичних агентів, що звичайно не будуть біологічно доступними при пероральному введенні людям, є таксани, які включають паклітаксель, його похідні та аналоги. Паклітаксель (зараз випускається під маркою TAXOL® фірмою Bristol-Myers Squibb Oncology Division) є природним дитерпеновим продуктом, виділеним з тихоокеанського тиса (*Taxus bravifolia*). Він є членом таксанового сімейства терпенів. Він був уперше виділений у 1971р. Wang та ін. [J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971], які описали його структуру за допомогою хімічного та рентгенівського кристалографічного способів. Один з механізмів його активності пов'язаний із здатністю паклітакселю зв'язувати тубулін, тим самим інгібуючи ріст ракових клітин. [Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256:10435-10441 (1981)].

Паклітаксель був дозволений для клінічного використання при лікуванні резистентного раку яєчників у Сполучених Штатах [Markman et al., Yale Journal of biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989]. Він є ефективним засобом для хіміотерапії кількох типів неоплазм, включаючи грудні [Hotmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991] і був також дозволений для лікування раку молочної залози. Він є потенційним кандидатом для лікування неоплазм шкіри [Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46], раку легень і карцином голови та шиї [Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990]. Ця сполука також виявляє потенціал для лікування полікістозної хвороби нирок [Woo et al., Nature, 368:750, 1994] та малярії.

Паклітаксель є лише трохи розчинним у воді, і це створювало значні проблеми при розробці придатних композицій для ін'єкції та інфузії, корисних для протиракової хіміотерапії. Деякі композиції паклітакселю для внутрішньовенної інфузії були розроблені з використанням CREMOPHOR EL™ (поліоксіетилована рицинова олія) як носія лікарського засобу внаслідок нерозчинності паклітакселю у воді. Наприклад, паклітаксель, що використовувався у клінічних випробуваннях під егідою Національного інституту раку (NCI) був виготовлений у композиції з 50% CREMOPHOR EL™ та 50% безводного спирту. Однак, CREMOPHOR EL™ при внутрішньовенному введенні є токсичним і спричинює вазодилатацію, ускладнене дихання, летаргію, гіпотензію та загибель собак. Він також вважається принаймні частково відповідальним за реакції алергічного типу, що спостерігаються під час введення паклітакселю, хоч існують певні докази з того, що паклітаксель може сам провокувати гострі реакції навіть у відсутності Cremophor.

У спробі підвищити розчинність паклітакселю та розробити більш безпечні клінічні препарати дослідження були спрямовані на синтез аналогів паклітакселю, у яких здійснюється дериватизація у 2'- та/або 7-позиції групами, що мають підвищувати розчинність у воді. Ці спроби дали сполуки проліків, які є більш розчинними, ніж вихідна сполука, і які виявляють цитотоксичні властивості при активації. Одна з важливих груп таких проліків включає 2'-онієві солі паклітакселю та доцетакселю, зокрема, 2'-метилпиридиніймезилатні (2-МППМ) солі.

Паклітаксель дуже погано всмоктуються при пероральному введенні (менш, ніж 1%), дивись [Eiseman et al., Second NCI Workshop on Taxot and Taxus (Sept. 1992); Suffness et al., у Taxot Science and Applications (CRC Press 1995)]. Eiseman et al. вказують, що паклітаксель при пероральному введенні має біодоступність 0%, а Suffness et al. повідомляють, що пероральне введення доз паклітакселю вважається неможливим, оскільки не було виявлено свідчень протипухлинної активності при пероральному введенні до 160мг/кг/день. Крім того, не було розроблено ефективного способу, який забезпечує ефективне введення паклітакселю перорально (тобто способу підвищення біодоступності паклітакселю при пероральному введенні) чи інших таксанів перорально, або аналогів паклітакселю, таких як доцетаксель, що виявляють протипухлинну активність. З цієї причини, паклітаксель досі не вводився хворим перорально, принаймні, у курсі лікування паклітаксель-сприйнятливих хвороб.

Розпочато комерційне виробництво доцетакселю (N-дебензоїл-N-трет-бутоксикарбоніл-10-деацетил-паклітаксель) під маркою TAXOTERE® (Rhône-Poutenc-Rorer S.A.) у парентеральній формі для лікування раку молочної залози. Досі у науковій літературі немає посилань на всмоктування доцетакселю при пероральному введенні у тварин чи хворих.

Було висловлене припущення, що у деяких випадках погана чи неіснуюча біодоступність лікарського засобу, такого як паклітаксель, після перорального введення, є результатом активності переносника множинних ліків - мембраннозв'язаного Р-глікопротеїну, функціями якого є енергозалежний транспорт або відкачувальна помпа для зниження внутрішньоклітинного накопичення лікарського засобу шляхом виведення ксенобіотиків з клітини. Цей Р-глікопротеїн був ідентифікований у нормальних тканинах секреторного ендотелію, таких як жовчна вистілка, щіткова облямівка проксимального каналця у нирці та лумінальна поверхня кишечника, і васкулярних

ендотеліальних клітинах, що вистилають гематоенцефалічний бар'єр, плаценту та яєчко.

Вважається, що відкачувальна помпа Р-глікопротеїну запобігає переміщенню певних фармацевтичних сполук через мукозальні клітини тонкої кишки і, тим самим, їх всмоктуванню до системної циркуляції. Було показано, що Р-глікопротеїн інгібує ряд відомих нецитотоксичних фармакологічних агентів, включаючи, поміж іншими, циклоспорин А (також відомий як циклоспорин), верапаміл, тамоксифен, хінідин та фенотіазини. Багато з цих досліджень були спрямовані на забезпечення більшого накопичення внутрішньовенно введених цитотоксичних лікарських засобів усередині клітин пухлини. Дійсно, було проведено клінічні дослідження вивчення дії циклоспорину на фармакокінетичні властивості та токсичність паклітакселю [Fisher et al. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 13:143, 1994]; доксорубіцину [Bartlett et al., J. Clin. Onc., 12:835-842, 1994] та етопозиду [Lum et al., J. Clin. Onc., 10:1635-42, 1992], які усі є протираковими агентами з відомою схильністю до множинної лікарської стійкості (MDR). Ці дослідження показали, що пацієнти, які одержували циклоспорин внутрішньовенно перед чи разом з протираковими лікарськими засобами, мали вищі рівні цих ліків у крові, передбачувано завдяки зниженому виведенню з організму, і виявляли очікувану токсичність при суттєво нижчих рівнях дозування. Ці результати вірогідно вказують, що супровідне введення циклоспорину пригнічує дію Р-глікопротеїну, який викликає множинну лікарську стійкість, уможливлючи більше внутрішньоклітинне накопичення терапевтичних агентів. Загальне обговорення фармакологічних аспектів клінічного використання інгібіторів Р-глікопротеїну [див. у Lum et al., Drug Resist. Clin. Onc. Hemat., 9:319-336 (1995); Schinkel et al., Eur. J. Cancer, 31A: 1295-1298 (1995)].

У вищеписаних дослідженнях, які стосуються використання циклоспорину для підвищення рівнів фармацевтичних агентів у крові, активні протипухлинні агенти та циклоспорин вводились внутрішньовенно. У цих публікаціях не було зроблено ніяких припущень про можливе пероральне введення циклоспорину для суттєвого підвищення біодоступності введених пероральним шляхом протиракових лікарських засобів та інших фармацевтичних агентів, які самі погано всмоктуються з кишечника, не викликаючи високотоксичних побічних ефектів. Дійсно, у оглядовій статті 1995р. Lum et al, показали, що супровідне внутрішньовенне введення інгібіторів множинної лікарської стійкості та хіміотерапевтичних агентів із схильністю до множинної лікарської стійкості підвищує рівні токсичності та загострює серйозні побічні ефекти у пацієнтів. Schinkel et al. коротенько згадують, що MDR1 та Р-глікопротеїн присутні у великій кількості у мукозальних клітинах кишечника і що це може вплинути на біодоступність лікарських засобів на основі Р-глікопротеїнового субстрату при пероральному введенні, але не припускали і не натякали на те, що пероральне введення MDR-пригнічуючих агентів може поліпшити біодоступність агентів, недоступних при пероральному введенні. Крім того, як і Lum et al., Schinkel et al., попереджає, що інгібітори Р-глікопротеїну можуть різко підвищити токсичність у пацієнтів, що проходять хіміотерапію, і тому мають використовуватись обережно.

У попередній публікації Schinkel et al., показали, що всмоктування перорально прийнятого івермектину підвищувалося у мишей, гомозиготних на розрив у MDR1 гені порівняно з нормальними мишами, продемонстрували важливу роль Р-глікопротеїну у зниженні біодоступності цього агента [Cell, 77:491-502, 1994]. На додаток, ці дослідження показали також, що проникнення вінбластину до різних тканин у мутантних мишей було підвищеним.

Жодне з опублікованих досліджень не наводить ніякої схеми для забезпечення введення людям перорально ефективною дозою лікарських засобів з поганою біодоступністю, таких як паклітаксель, наприклад, вказуючи відповідні інтервали системи доз та часів введення конкретних цільових лікарських засобів і агентів поліпшення біодоступності, найпридатніших для сприяння всмоктуванню кожного цільового лікарського засобу чи класу лікарських засобів.

Описані у відомому рівні техніки способи збільшення всмоктування у кишечнику лікарських засобів, які досі вводились лише парентерально, звичайно сконцентровані на використанні як промоторів підсилювачів проникнення та розчинності або на сукупному введенні шляхом транслумінальної перфузії до малої кишки чи внутрішньовенним шляхом інгібіторів Р-глікопротеїну, наприклад, [Leu et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 35: 432-436, 1995] (перфузія чи внутрішньовенна інфузія хінідину пригнічує надходження етопозиду до порожнини шлунково-кишкового тракту з крові). Однак ці способи мають численні недоліки. Агенти посилення розчинності та проникності у потрібних дозах часто є непрактичними чи неефективними при пероральному введенні і можуть перешкоджати фармакологічній активності цільового лікарського засобу. Парентеральне введення людям інгібіторів Р-глікопротеїну у терапевтичних (або близьких до терапевтичних) дозах може спричинити тяжкі клінічні наслідки. Наприклад, у випадку хінідину внутрішньовенне введення може спричинити аритмії, периферійну вазодилатацію, шлунково-кишковий розлад і т.ін. Найважливіше, вони не описують, як вводити людям перорально будь-які протипухлинні агенти.

В опублікованій заявці [PCT WO 95/20980 (опублікована 10 серпня 1995р.)] Venet et al. описують запропонований спосіб підвищення біодоступності гідрофобних фармацевтичних сполук, які введено перорально. Цей спосіб включає пероральне введення таких сполук пацієнту сукупно з біопідсилювачем, який включає інгібітор ензиму цитохрому Р450 3А або інгібітор медійованого Р-глікопротеїном мембранного транспорту. Однак Venet et al. не пропонують буквально ніяких засобів ідентифікації того, які агенти посилення біодоступності будуть поліпшувати доступність конкретних "цільових" фармацевтичних сполук, а також не визначають конкретних систем дозування, схем чи режимів введення підсилюючих чи цільових агентів. Фактично, хоч у заявці Venet перелічено десятки потенційних підсилювачів (інгібітори Р450 3А) та цільових лікарських засобів (субстрати Р450 3А), єдиною комбінацією підсилювача та цільового агента, підтриманою експериментальними свідченнями із застосування, є використання кетоконазолу як підсилювача та циклоспорину А як цільового лікарського засобу.

При описі загальних характеристик сполук, які можуть бути використані як біопідсилювачі завдяки зниженню транспортної активності Р-глікопротеїну, Venet et al. зазначають, що вони є гідрофобними сполуками, які звичайно, але не обов'язково, включають два копланарні ароматичні кільця, позитивно заряджену азотвмісну групу чи карбонільну групу - клас, що включає величезну кількість сполук, більшість з яких не виявляють бажаної активності щодо посилення всмоктування у випадку конкретних цільових агентів. Крім того, описані Venet et al. класи цільових агентів включають переважно більшість фармацевтичних агентів, перелічених у Настільному довіднику лікаря (Physician's Desk Reference). Ці критерії включення не представляють цінності для практичних лікарів, які шукають безпечних, практичних та ефективних способів перорального введення конкретних фармацевтичних агентів.

Ще одним недоліком опису Venet et al. є стандарт, використаний для визначення того, чи поліпшилась біодоступність лікарського засобу, який погано всмоктується при пероральному введенні. Venet et al. вказують, що будь-який інгібітор Р-глікопротеїну, який при наявності в кишечнику у визначеній концентрації знижує трансмембранний транспорт родаміну 123 Р-глікопротеїном у мембранних пухирцях щіткової облямівки чи Р-глікопротеїнівмісних клітинах на 10% або більше, може вважатись біопосилючим агентом у цій концентрації і може бути використаним у практиці їх винаходу. Але підвищення усього на 10% всмоктування з кишечника агента, який інакше не всмоктується, є недостатнім для того, щоб зробити цей агент терапевтично цінним у будь-якому відношенні. Дійсно, згідно з нормативами Федерального управління санітарного нагляду за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA), дві фармацевтичні композиції, що містять один й той самий активний інгредієнт, але відрізняються за рівнями біодоступності на -20%/+25%, вважаються біоеквівалентними, оскільки для більшості лікарських засобів різниця у -20%/+25% за концентрацією активного інгредієнта в крові є клінічно незначущою. [Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Dept. Of HHS, 14<sup>th</sup> ed. 1994)]. Якщо FDA постановляє, що дві фармацевтичні композиції є біоеквівалентними, лікарі та фармацевти вважають їх такими, що можуть бути вільно замінені одна одною.

Загалом, Bertet et al. не наводить опису, який може бути використаний фахівцями у галузі медицини та фармацевтики для ідентифікації придатних комбінацій біопідсилювач/цільовий лікарський засіб або для розробки конкретних схем та режимів лікування, які б зробили цільові агенти терапевтично ефективними при пероральному введенні хворим. Venet et al. також не дає взагалі ніяких вказівок щодо того, як можна терапевтично ефективно та з прийнятною токсичністю вводити людям перорально паклітаксель та інші таксани.

Таким чином, за відомим рівнем техніки не було створено безпечного, але ефективного способу підвищення системної доступності при пероральному введенні хворим лікарських засобів, які зараз вводяться лише парентерально, оскільки вони всмоктуються недостатньо чи нестабільно, якщо потрібен пероральний шлях введення.

Несподівано було знайдено та експериментально підтверджено, що антинеопластичні агенти класу таксанів, зокрема, паклітаксель, можуть бути введені хворим перорально із досягненням суттєвих та терапевтичних рівнів у крові і без виникнення небажаної токсичності чи негативних побічних ефектів, навіть без премедикації для запобігання небажаним реакціям.

Даний винахід стосується у головному аспекті перорального введення одного таксану чи комбінації таксанів хворим, що страждають на хворобливі стани, сприйнятливі до цих агентів. Кращим варіантом втілення винаходу є спосіб підвищення у людей при пероральному введенні біодоступності таксанів, які погано всмоктуються або зовсім не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту чи кишечника, шляхом попереднього введення та/або одночасного введення людині пероральним шляхом одного агента чи комбінації агентів ("підсилюючі агенти"), що ефективно інгібують клітинну множинну лікарську стійкість. Якщо використовується попереднє введення, то агент чи агенти посилення біодоступності повинні бути введені у достатній кількості та протягом досить короткого періоду часу перед введенням таксану, біодоступність якого має бути підвищена ("цільовий лікарський засіб" чи "цільовий агент") так, щоб достатній рівень підсилюючого агента залишався у ділянці всмоктування під час введення цільового агента для ефективного пригнічення активності транспортних речовин множинних ліків, метаболічних ензимів та/або інших факторів, які попереджають чи інгібують усмоктування цільового агента у кишечнику.

Другий аспект чи варіант втілення винаходу стосується способу лікування пацієнтів, які страждають на таксан-сприйнятливі хвороби шляхом перорального введення таксанів, які досі були доступні лише при парентеральному введенні. Ще одним аспектом чи варіантом втілення є спосіб профілактики чи зниження підвищеної чутливості та алергічних реакцій у пацієнтів, які одержують курс лікування таксанами.

Фіг.1 є графіком, що зображує рівні паклітакселю у кровотоку в зразках, узятих: (а) нижня крива - протягом періоду у 6-8 годин для однієї групи щурів, яким було введено лише паклітаксель перорально, і (б) верхня крива - протягом періоду у 24 години для другої групи щурів, яким було введено перорально за одну годину до спільного введення перорально циклоспорину А та перорально паклітакселю.

Фіг.2 є графіком, який зображує рівні паклітакселю у зразках плазми хворого, якому було введено паклітаксель перорально після двох доз перорально циклоспорину А, першу з яких було введено за одну годину перед дозою паклітакселю, а другу - безпосередньо перед паклітакселем.

Фіг.3 є графіком, який зображує рівні паклітакселю у зразках плазми іншого хворого, якому було введено паклітаксель за такою самою схемою, як описана для Фіг.2.

Фіг.4 є графіком, який зображує порівняння кривих рівнів паклітакселю у плазмі, визначених протягом періоду у 24 години для щурів (Фіг.1) та людей (Фіг.2 та 3), яким було введено перорально паклітаксель після двох доз перорально циклоспорину А.

Даний винахід у своєму основному аспекті стосується перорального введення антинеопластичних агентів

класу таксанів, зокрема, паклітакселю та його похідних, аналогів та проліків, і напівсинтетичного аналога паклітакселю - доцетакселю (N-дебензоїл-N-трет-бутоксикарбоніл-10-деацетилпаклітаксель), хворим, які страждають на таксан-сприйнятливі хворобливі стани. Кращі варіанти втілення чи аспекти винаходу включають

(а) способи перорального введення таксанів, які досі вводились лише парентерально, з біодоступністю, достатньою для досягнення терапевтичних рівнів у крові; (б) способи лікування хворих, які страждають на таксан-сприйнятливі хворобливі стани, шляхом перорального введення таксанів; і (в) способи профілактики чи зниження підвищеної чутливості та алергічної реакції у пацієнтів, які одержують курс лікування таксанами.

Термін "біодоступність", який використовується у даному описі, стосується системної доступності (тобто рівнів у крові/плазмі) певної кількості лікарського засобу, введеного пацієнту.

Було знайдено, що таксани, які мають погані профілі всмоктування при пероральному введенні, можуть бути введені людям перорально з досягненням системного всмоктування та біодоступності при пероральному введенні, достатніх для одержання рівнів у плазмі, що знаходяться у терапевтичному діапазоні. Дійсно, автори вводили таксан паклітаксель перорально хворим, що страждали на рак, і переконалися, що у цих пацієнтів були досягнуті терапевтичні рівні паклітакселю у крові протягом тривалих періодів часу.

У дослідженнях на тваринах автори спостерігали, що певні агенти, такі як циклоспорин А, при введенні перорально негайно після та/або перед лікарськими засобами, такими як паклітаксель, підвищують усмоктування останніх з кишечнику у несподіваній та надзвичайній мірі, призводячи до досягнення терапевтичних рівнів. Однак, не зовсім ясно, чи спричинені ці результати, що спостерігаються, пригніченням Р-глікопротеїнової помпи.

Наголошується, що даний винахід не обмежений використанням будь-яких конкретних агентів підвищення біодоступності при пероральному введенні для введення спільно з таксаном перорально, щоб зробити останній біодоступним для хворих. Винахід охоплює загалом введення таксанів хворим і не обмежений будь-якими конкретними підсилювачами, системами доз чи схемами прийому лікарських засобів або використанням конкретних біологічних механізмів чи фармацевтичних методик для забезпечення доступності таксанів для перорального введення людям.

Кращий варіант втілення способу введення людям перорально паклітакселю, його похідних, аналогів і проліків, та інших таксанів згідно з винаходом включає пероральне введення хворому агента підвищення всмоктування чи біодоступності при пероральному введенні одночасно з, або перед, або як одночасно з, так і перед пероральним введенням, для підвищення величини всмоктування незміненого цільового агента до кровотоку.

Агенти-підсилювачі, що вводяться перорально, які можуть використовуватись у практиці кращого варіанту втілення винаходу, включають, без обмеження ними, такі:

Циклоспорини, включаючи циклоспорини від А до Z, але особливо циклоспорин А (циклоспорин), циклоспорин F, циклоспорин D, дигідроциклоспорин А, дигідроциклоспорин С, ацетилциклоспорин А, PSC-833, SDZ-NiM 811 (SDZ-NiM 811 є (Ем-Іде-4)-циклоспорином, який є противірусним неімуносупресивним циклоспорином) (обидва виробництва Sandoz Pharmaceutical Corp.). структури циклоспоринів А-Z наведено у Таблиці нижче.

Клас цільових терапевтичних агентів, що вводяться перорально, всмоктування яких при пероральному введенні підвищується підсилюючими агентами, включає, без обмеження ними, такі:

Паклітаксель, інші таксани, доцетаксель і похідні та проліки усіх вищезазначених сполук, особливо їх 2'-МПМ-солі та інші 2'-метилпіридинієві солі.

Таблиця											
Циклоспорин	Амінокислоти										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Су-											
СуА	Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуВ	Mebmt	Ala Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуС	Mebmt	Thr Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуD	Mebmt	Val Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуE	Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val	
СуF	дезоксид-Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуG	Mebmt	Nva Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуH	Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	D-Mev	
СуI	Mebmt	Val Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
СуK	дезоксид-Mebmt	Val Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуL	Bmt	Abu Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуM	Mebmt	Nva Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуN	Mebmt	Nva Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
СуO	MeLeu	Nva Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуP	Bmt	Thr Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуQ	Mebmt	Abu Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуR	Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
СуS	Mebmt	Thr Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	
СуT	Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal	
СуU	Mebmt	Abu Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal	





пацієнту великої незручності, дискомфорту, втрати цінного часу, можливої інфекції і т.ін.). Крім того, такі рівні паклітакселю у плазмі є більш ніж достатніми для забезпечення бажаної фармакологічної дії цільового лікарського засобу, наприклад, інгібування розкладу тубуліну (який відбувається при рівнях приблизно 0,1мкМ або приблизно 85нг/мл) та інгібування ізопренілювання протеїну (яке відбувається при рівнях приблизно 0,03мкМ або приблизно 25нг/мл), які є безпосередньо зв'язаними з його протипухлинною дією шляхом інгібування онкогенних функцій та інших сигнал-трансдукуючих протеїнів, які відіграють провідну роль у регулюванні росту клітин.

Кращі величини пероральних доз паклітакселю та інших таксанів, які вводяться згідно з винаходом, становлять приблизно 50-200мг/м<sup>2</sup> або 2-6мг/кг.

У певних випадках може виявитись придатним введення пацієнту вищої початкової дози насичення цільового агента для досягнення пікових рівнів у крові, з подальшими нижчими підтримуючими дозами.

Два або більше різних підсилюючих агентів та/або два або більше різних цільових агентів можуть бути введені разом, по черзі або час від часу в усіх різних аспектах способу за винаходом.

Даний винахід також охоплює способи лікування хворих, які страждають на рак, пухлини, саркому Капоші, злоякісні утворення, неконтрольовану тканинну чи клітинну проліферацію, спричинену пошкодженням тканини, та будь-який інший хворобливий стан, сприйнятливий до паклітакселю, таксанів, доцетакселю, та/або проліків і похідних усіх вищезазначених агентів, таких як паклітаксель-2'-МППМ і доцетаксель-2'-МППМ, з пероральним введенням дозованих лікарських форм, які включають один чи кілька з цих агентів. До типів карцином, які можуть особливо ефективно лікуватись за допомогою перорального введення паклітакселю, доцетакселю, інших таксанів та їх проліків і похідних, належать печінково-клітинний рак і метастази печінки, раки шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози, простати та легень, і саркома Капоші. Прикладами неракових хворобливих станів, які можна ефективно лікувати цими активними агентами при пероральному введенні згідно з даним винаходом, є неконтрольована тканинна чи клітинна проліферація, спричинена пошкодженням тканини, полікістозна хвороба нирок, запальні хвороби (наприклад, артрит) та малярія, включаючи хлорокін- та піриметамін-стійких малярійних паразитів [Pouvelle et al., J. Clin. Invest., 44: 413-417, 1994].

Протипухлинні агенти, які досі вводились хворим лише парентерально, тепер можуть вводиться людям згідно з даним винаходом пероральним шляхом з достатньою біодоступністю для створення фармакологічно активних концентрацій у крові, що буде особливо ефективним для лікування пацієнтів з первинними пухлинами та метастазами. Активні інгредієнти будуть проникати скрізь стінку кишечника внаслідок попереднього та/або супутнього введення циклоспоринових підсилювачів і будуть швидко потрапляти до циркуляції ворітної вени, забезпечуючи більш високу локальну початкову концентрацію хіміотерапевтичних агентів у печінці (вищу, ніж концентрація, яка зараз досягається при курсі лікування з внутрішньовенною інфузією), ніж у загальній системній циркуляції або у більшості інших органів, при визначенні через один та сім днів. Крім того, слід відзначити, що підвищені рівні паклітакселю у печінці після перорального введення можуть не спричинити підвищення рівнів у плазмі внаслідок сильного ефекту першого проходження через печінку. Спосіб за винаходом, що селективно продукує високі концентрації протипухлинних агентів у крові, є особливо цінним для лікування раків печінки (наприклад, печінково-клітинного раку та метастаз печінки), раків шлунково-кишкового тракту (наприклад, ободової кишки, прямої кишки) та раків легень.

Рівні у плазмі активних цільових агентів, які було введено перорально разом з відповідними підсилюючими агентами, що запропоновані у даному винаході, є помітно та несподівано аналогічними до рівнів, які спостерігаються після внутрішньовенного введення. Ряд досліджень з експериментальними тваринами показав, що стабільні рівні паклітакселю у плазмі встановлюються при пероральному сукупному введенні з CsA на третій день курсу введення лікарського засобу. Рівні цільового агента, що досягаються у стабільному стані, були порівнянними до тих, що досягаються у пацієнтів шляхом 96-годинної внутрішньовенної інфузії паклітакселю. Показник відклику у 27% був знайдений у таксан-несприйнятливих пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, які одержували курс безперервної 96-годинної інфузії кожні три тижні [Seidman et al., J. Clin. Oncol., 14: 1877, 1996]. Вважається, що аналогічні результати можуть бути досягнуті при застосуванні способів лікування за даним винаходом, без спричинення дискомфорту, незручностей та небезпек тривалих внутрішньовенних інфузій.

Дані, наведені на Фіг.1-4, є особливо вартими уваги та несподіваними. Як детальніше описано у наведених нижче Прикладах, дані, наведені на Фіг.1, були одержані при проведенні досліджень введення паклітакселю щурам, а дані, наведені на Фіг.2 та 3, відтворюють дійсні рівні концентрації паклітакселю у часі в плазмі двох хворих, яким вводили перорально паклітаксель згідно з даним винаходом, тобто з супутнім введенням перорально підсилюючого циклоспоринового агента. Дані для людей є вартими уваги не лише тому, що вони вперше, за результатами літературного пошуку, описують пероральне введення паклітакселю людям, які потребують курсу лікування паклітакселем, але також тому, що терапевтичні рівні концентрації у плазмі були досягнуті та підтримувались протягом приблизно 24-годинного періоду; та дійсно, рівні лікарського засобу, що спостерігались у плазмі крові хворих, були порівнянними до рівнів, які одержують при внутрішньовенному введенні, а використані способи не викликали серйозних локальних чи системних побічних ефектів.

Крім результатів тестування тварин (щур), описаних у наведених нижче Прикладах та зображених на Фіг.1 та 4, автори провели велику серію досліджень на щурах, у яких паклітаксель та інші таксани вводились перорально разом з циклоспорином А та іншими підсилюючими біодоступність циклоспориномі С, D, F та G, і результати цих досліджень були описані та проілюстровані у одночасно поданій заявці, реєстраційний №08/733142. Крім того, вплив перорального введення таксанів, зокрема, паклітакселю, суб'єктам-тваринам разом з дозами циклоспоринів перорально порівнювали у основній заявці з введенням тих самих цільових агентів окремо,

внутрішньовенним та пероральним шляхами, та з введенням інших потенційних, але менш ефективних агентів посилення біодоступності разом з цільовими лікарськими засобами. Описи та експериментальні приклади заявки реєстр. №08/733142 включено сюди за посиланням.

5 Авторами було показано, що фармакокінетичний профіль паклітакселю, введеного щурам перорально спільно з циклоспорином А, є цілком порівнянним з профілем у хворих, які одержали такий самий курс лікування. Дійсно, на Фіг.4 зображено на одному графіку суперпозицію кривих концентрації у плазмі для паклітакселю протягом 24-годинного періоду після сукупного введення перорально двох доз підсилювача (циклоспорин А) з різницею в одну годину і введення перорально паклітакселю після другої дози підсилювача, причому зазначені 10 дані узяті з 24-годинного дослідження на щурах, зображеного на Фіг.1 і досліджень на хворих, зображених на Фіг.2 та 3. Можна побачити, що три криві на графіку Фіг.4 (одна для щура і дві для людей) мають дуже схожу конфігурацію, що вказує на підтвердження результатів випробувань на тваринах результатами, одержаними для людей.

15 Ця заявка не применшує і не віднімає важливості та актуальності даних, одержаних на щурах. Щур є визнаною моделлю для оцінки фармакокінетики та профілів усмоктування хіміотерапевтичних агентів. Однак, внаслідок відомих міжвидових варіацій жоден лікар-клініцист чи практик не стане призначати паклітаксель чи інші таксани людям перорально із впевненістю, обумовленою лише даними, одержаними на тваринах, без якихось клінічних перевірок на людях. Автори, всупереч звичайному досвіду у цій галузі, описали та дійсно 20 запропонували спосіб, яким таксани можуть бути введені людям перорально безпечно та ефективно. З точки зору лікаря, даний винахід є величезним удосконаленням порівняно з відомим рівнем техніки, і визначає, що фармакологічні властивості таксану, такого як паклітаксель, можуть бути використані у клінічній практиці без потреби у внутрішньовенних катетерах та втрати часу у лікарні чи хіміотерапевтичній клініці, без витрат на обслуговуючий персонал, незручностей та небезпеки інфекції для пацієнта, і навіть без премедикації для запобігання підвищеній чутливості чи алергічним реакціям, і потенційних небажаних ефектів від самих засобів, 25 що використовуються для премедикації.

Дозовані лікарські форми цільових агентів для перорального введення, біодоступність яких збільшується завдяки супутньому введенню підсилюючих агентів, можуть мати форму звичайних таблеток, капсул (м'яких желатинових чи твердих желатинових), драже, круглих желатинових капсул, пілюль, рідин (наприклад, розчинів, суспензій чи еліксирів), порошків, пастилок, мікронізованих частинок або систем осмотичної доставки та 30 будь-яких інших дозованих лікарських форм для перорального введення, відомих у фармації. Рідкі препарати можуть включати, наприклад, паклітаксель чи інший таксан у носії, який включає CREMOPHOR EL чи іншу поліоксіетиловану рицинову олію, спирт та/або поліоксіетилований сорбітанмоноолеат (наприклад, TWEEN® 80, ICI Americas, inc.) із смаковими домішками або без них. Кожна дозована лікарська форма включає ефективну кількість таксанового цільового агента і фармацевтично інертні інгредієнти, наприклад, звичайні ексципієнти, носії, наповнювачі, зв'язуючі, розпушувальні агенти, розчинники, солубілізуючі агенти, підсолжувачі, забарвлюючі агенти та будь-які інші неактивні інгредієнти, які звичайно включають до фармацевтичних дозованих лікарських форм для перорального введення. Багато таких дозованих лікарських форм та носіїв для перорального введення описано зразу після переліку неактивних інгредієнтів для них у книзі [Remington's 35 Pharmaceuticai Sciences, 17<sup>th</sup> edition (1985)].

40 Точні кількості кожного з цільових лікарських засобів у дозованих лікарських формах будуть змінюватись у залежності від віку, ваги, хвороби та стану пацієнта. Наприклад, дозовані лікарські форми паклітакселю чи іншого таксану можуть містити достатню кількість цільового агента для забезпечення денної дози приблизно 20-1000мг/м<sup>2</sup> (у розрахунку на площу поверхні тіла пацієнта) або приблизно 2-30мг/кг (у розрахунку на масу тіла пацієнта) у вигляді разової чи розділених (2-3) денних доз. Кращими величинами доз є приблизно 45 50-200мг/м<sup>2</sup> або приблизно 2-6мг/кг.

Схеми прийому лікарського засобу для способу лікування за даним винаходом, наприклад, лікування паклітаксель-сприйнятливих хвороб дозованими лікарськими формами паклітакселю для перорального введення сукупно з підсилюючими агентами, також можуть бути відрегульовані з урахуванням характеристик пацієнта та стану хвороби. Кращими схемами прийому паклітакселю перорально є (а) щоденне введення 50 пацієнту, який потребує цього, 1-3 рівно розділених доз із забезпеченням приблизно 20-1000мг/м<sup>2</sup> (у розрахунку на площу поверхні тіла), і краще приблизно 50-200мг/м<sup>2</sup>, причому зазначене щоденне введення триває 1-4 дні поспіль кожні 2-3 тижні, або (б) введення протягом приблизно одного дня кожного тижня. Перша схема прийому є порівнянною з використанням 96-годинної інфузії паклітакселю кожні 2-3 тижні, яка вважається інколи кращою схемою лікування з внутрішньовенним введенням.

55 Пероральне введення таксанів згідно з винаходом дійсно може зменшити у багатьох випадках токсичні побічні ефекти порівняно з внутрішньовенною терапією, яка зараз використовується. На відміну від створення раптового та швидкого підвищення рівнів концентрації у крові, яке звичайно відбувається у випадку внутрішньовенної інфузії, всмоктування активного агента через стінку кишечника (яке промотується підсилюючими агентами) забезпечує більш поступове збільшення рівнів у крові і стабільну та стійку підтримку 60 цих рівнів в ідеальному інтервалі або близько до нього протягом тривалого періоду часу.

Згідно з іншим аспектом винаходу, пропонуються комбіновані дозовані лікарські форми для перорального введення, які містять визначені кількості принаймні одного підсилюючого агента та принаймні одного цільового агента. Наприклад, такі дозовані лікарські форми можуть складатись з таблеток, капсул, драже, круглих желатинових капсул, пілюль, рідин, пастилок та будь-яких інших звичайних дозованих лікарських форм для перорального введення, що містять в якості активних інгредієнтів ефективну для підвищення біодоступності при 65

пероральному введенні кількість протипухлинного чи антинеопластичного агента, а також придатні неактивні інгредієнти. Один з таких комбінованих продуктів включає від приблизно 0,1 до приблизно 20мг/кг одного чи кількох циклоспоринів А, D, С, F та G, дигідро-CsA, дигідро-CsC та ацетил-CsA, разом з від приблизно 20 до приблизно 1000мг/м<sup>2</sup> (у розрахунку на середню площу поверхні тіла пацієнта), а краще приблизно 50-200мг/м<sup>2</sup>, паклітакселю, доцетакселю, інших таксанів або похідних паклітакселю чи доцетакселю, таких як паклітаксель-2'-МПМ чи доцетаксель-2'-МПМ.

Сукупне введення підсилюючих агентів з цільовими лікарськими засобами активізує не лише біодоступність цих агентів при пероральному введенні, але й робить можливим їх використання для лікування пухлин у ділянках з високим ступенем захисту за механізмом множинної лікарської стійкості, наприклад, у яєчках та мозку. Ще одним аспектом даного винаходу є, таким чином, спосіб доставки протипухлинних лікарських засобів до ділянок пухлин, захищених множинною лікарською стійкістю, шляхом сукупного введення перорально підсилюючих агентів та протипухлинних агентів, що робить можливим лікування пухлин мозку, таких як мультиформна гліобластома.

Подальші переваги даного винаходу стосуються безпеки. Внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей, паклітаксель має бути солюбілізованим у суміші Стеторфог/етанол, а цей носій може бути причиною принаймні деяких реакцій алергічного типу, що відчуваються пацієнтами при проведенні курсу лікування паклітакселем. Використовувались інші солюбілізуючі агенти, але жоден з них не був таким зручним, як Стеторфог/етанол. Паклітаксель треба давати пацієнтам повільно, при постійному чергуванні медичного персоналу на випадок тяжких реакцій підвищеної чутливості. Для стандартних схем внутрішньовенного введення звичайно потрібно проведення курсів премедикації Н-1 та Н-2-блокуючими агентами плюс стероїдами. Однак, навіть без використання суміші Стеторфог/етанол для солюбілізації, введення таксанів внутрішньовенно усе ще може спричинити тяжкі реакції після внутрішньовенного застосування. Так, введення доцетакселю асоційоване з анасаркою (набряк підшкірної клітковини) та іншими реакціями. Терапії, що мають потенціал усунення чи зменшення потреби у премедикації, будуть за цих умов дуже цінними клінічно.

Даний винахід, за одним з варіантів втілення, пропонує спосіб профілактики чи зменшення підвищеної чутливості та алергічних реакцій у хворих, які одержують курс лікування таксанами. Спосіб включає пероральне введення таксану пацієнтам. Пероральне введення щойно описаним способом має значно нижчу вірогідність продукування таких небажаних реакцій, ніж внутрішньовенна терапія. Дійсно, автори вводили паклітаксель хворим (див. Приклади 2 та 3) без премедикації (тобто використання Н-1 або Н-2-блокуючих агентів чи стероїдів), і терапевтичні рівні у кровотоку було досягнуто без спостереження яких-небудь реакцій підвищеної чутливості.

Крім того, паклітаксель використовують у зв'язку з різноманітними токсичностями та побічними ефектами. Двома видами токсичності, які заслуговують на найбільшу увагу, є нейтропенія та нейропатія. Різнманітні клінічні дані вказують на те, що бажано утримувати концентрацію у плазмі кровотоку в певному "вікні" для того, щоб збільшити протипухлинну активність і звести до мінімуму побічні ефекти, особливо нейтропенію. Для пухлин багатьох типів вважається, що довготривала дія низьких концентрацій агента на пухлинні клітини в організмі призводить до кращих клінічних результатів. Так, очікується, що рівні у плазмі біля 0,3мікромоль повинні інгібувати ізопренілювання протеїну ракових клітин, а рівні біля 0,1мікромоль - блокувати розклад мікроканальців. Є клінічні дані, які показують, що безперервне внутрішньовенне введення протягом кількох днів для досягнення "вікна" приблизно від 0,05 до 0,1мікромоль у кровотоку може звести до мінімуму токсичність та викликати регрес пухлини, інколи навіть у пацієнтів, пухлини яких не реагували на схеми лікування з 3-годинними інфузіями. Щойно стверджена схема лікування з 3-годинними інфузіями паклітакселю досягає пікових концентрацій у плазмі, що значно перевищують ці рівні.

Даний винахід також робить можливим прийом паклітакселю порівняно нечастими щоденними дозами (наприклад, приблизно двічі на день) і за режимами, які інакше були б неможливими чи непрактичними при внутрішньовенному шляху введення. Використання підсилювача (наприклад, циклоспорину А) промотує всмоктування при пероральному введенні першої дози паклітакселю, і якщо прийом другої дози паклітакселю відбувається того самого дня, але пізніше, то використання додаткового циклоспорину А може бути навіть непотрібним. Таким чином, паклітаксель може вводиться час від часу у вигляді разової дози за фіксованим графіком (щотижня, раз на два тижні і т.д.) або за розкладом протягом періоду у кілька днів поспіль (наприклад, 4 дні) кожні 2-4 тижні з метою підтримання рівнів у межах безпечного та ефективного "вікна".

Наведені далі приклади ілюструють різні аспекти винаходу і демонструють досягнуте несподіване, дуже суттєве збільшення всмоктування паклітакселю при пероральному введенні. Ці приклади не мають, однак, обмежувати винахід будь-яким чином або визначати певні посилюючі чи цільові агенти, системи доз, процедури аналізу чи інші параметри, які обов'язково треба використовувати для здійснення винаходу.

Приклад 1

Шість (6) здорових щурів Sprague Dawtey, усі масою 225-275 грам і у віці приблизно від шести до восьми тижнів, одержували разову дозу паклітакселю перорально із розрахунку 9мг/кг. Проби крові відбирали з хвостової вени кожного щура через 0,5, 1, 2, 3, 4 та 6 годин після введення дози паклітакселю. Окремі зразки центрифугували і сироватку відокремлювали. Для кожного часового інтервалу шість зразків об'єднували для одержання єдиної представницької проби. Усі зразки аналізували на незмінений паклітаксель методом РХ/МС (рідинна хроматографія/мас-спектрометрія) з нижньою межею кількісного визначення 50нг/мл.

Результати дослідження графічно проілюстровані нижньою кривою на Фіг.1, яка показує, що біодоступність перорально введеного паклітакселю у сироватці становила менш ніж 1%.

Приклад 2

Десяти (10) здоровим щурам Sprague Dawley з такими самими характеристиками, які були використані у дослідженнях, описаних у Прикладі 1, вводили перорально 5мг/кг циклоспорину А, а через 1 годину - ще одну дозу циклоспорину А 5мг/кг перорально та 9мг/кг паклітакселю перорально.

Проби крові відбирали з хвостової вени кожного щура через 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 та 24 годин після введення паклітакселю. Після відповідної обробки зразків та утворення одного представницького зразка для групи, плазму від кожного зразка аналізували на незмінений паклітаксель.

Результати дослідження графічно проілюстровані верхньою кривою на Фіг.1. Можна помітити, що рівні паклітакселю у плазмі цієї групи тварин протягом перших шести годин були у кілька разів вище, ніж у щурів за Прикладом 1, які одержували самий лише паклітаксель, що рівні, які дорівнювали чи перевищували "цільові" терапевтичні рівні, підтримувались протягом (8) восьми годин після введення дози, і що значні рівні у плазмі підтримувались протягом 24-годинного періоду.

#### Приклад 3

Чоловік у віці 71 року, що хворів на рак простати протягом 3 років, погодився приймати перорально дозу паклітакселю та підсилювача у формі циклоспорину А. Площа поверхні його тіла становила 2,04 квадратних метри, а вага становила приблизно 84кг. Після голодування протягом ночі він одержав перорально дві дози циклоспорину А (Sandimmune, 5мг/кг) з інтервалом в одну годину. Зразу ж після другої дози пацієнт випив дозу паклітакселю на основі Cremophor/етанольного розчину, яка містила 180мг активного агента, розчиненого у 120мл 5%-ї декстрази у воді, тобто приблизно 2мг/кг маси тіла або приблизно 90мг/м<sup>2</sup> площі тіла. Стандартні курси премедикації, які звичайно використовуються при короткострокових інфузіях таксанів, не робились. Випивши розчин, пацієнт зазначив, що смак був неприємним. Протягом кількох годин він зазнав кількох рідких випорожнень. Він також повідомив про пронос через кілька годин після прийому дози, який міг бути пов'язаний з тимчасовим припиненням його курсу медикаментозного лікування підвищеної чутливості. В іншому його курс клінічного лікування був звичайним.

Зразки плазми відбирали з малими інтервалами часу після введення паклітакселю і аналізували методом РХ/МС/МС. Результати часової залежності рівнів у плазмі наведено на Фіг.2. Пік був досягнутий приблизно через 4 години після прийому дози, а рівні вище 0,07мікромоль утримувались приблизно з першої до п'ятої години. Рівні, порівнянні до тих, що спостерігаються у хворих на рак молочної залози, які одержують 96-годинні внутрішньовенні інфузії паклітакселю (0,05мікромоль) спостерігались протягом приблизно 10-12 годин [Seidman et al., J. Clin. Oncol., 14: 1877(1996)].

#### Приклад 4

Чоловік у віці 75 років, що хворів на рак простати протягом кількох років, одержав перорально дозу паклітакселю та циклоспорину А. Його площа поверхні тіла становила 1,82 квадратних метри, а його вага - приблизно 72 кілограми. Після голодування протягом ночі він одержав циклоспорин А (Sandimmune, 5мг/кг) та паклітаксель (180мг) перорально за такою самою схемою, як і пацієнт за Прикладом 1, що дорівнювало приблизно 2,5мг/кг або приблизно 100мг/м<sup>2</sup> для цього пацієнта. Стандартні курси премедикації, які звичайно використовуються при короткострокових інфузіях таксанів, також не робились. Випивши розчин, пацієнт зазначив, що смак був неприємним. Протягом кількох годин він зазнав кількох рідких випорожнень. Він мав також незначне зниження кров'яного тиску після прийому дози, яке може бути пов'язаним з вазовагусною реакцією, вторинною щодо його стану голодування, та відбором крові. Як пересторогу, пацієнт одержав приблизно 100мл сольового розчину внутрішньовенно. З'ївши ленч, пацієнт почував себе значно краще і далі його курс клінічного спостереження був звичайним.

Зразки плазми відбирали з малими інтервалами часу після введення паклітакселю і аналізували методом РХ/МС/МС. Результати визначення рівнів у плазмі у часі наведено на Фіг.3. Піковий рівень становив майже 0,3мікромоль і був одержаний через 4 години після прийому дози. Рівні вище 0,07мікромоль утримувались приблизно з першої до десятої години. Рівні, порівнянні до тих, що спостерігаються у хворих на рак молочної залози, які одержують 96-годинні внутрішньовенні інфузії паклітакселю, спостерігались протягом приблизно 12-15 годин.

Як відзначалось раніше, Фіг.4 об'єднує рівні концентрації паклітакселю у часі, визначені для щурів (верхня крива з Фіг.1) та для людей (криві з Фіг.2 та 3), яким було введено паклітаксель перорально після двох доз циклоспорину перорально з інтервалом у одну годину згідно з даним винаходом. Видно, що рівні концентрації, досягнуті у людей, не лише підтверджують ефективність даного винаходу щодо забезпечення - вперше - біодоступності паклітакселю, але й перевищують рівні концентрації, досягнуті на щурячій моделі. Ці результати є неочікуваними та несподіваними, і доки автори не продемонстрували клінічну ефективність даного способу на людях, її не можна було передбачити на основі будь-яких повідомлень з відомого рівня техніки, що стосуються циклоспоринів чи інших потенційних підсилюючих агентів або тих, що стосуються паклітакселю, його похідних, аналогів та проліків чи інших таксанів.

Таким чином, було показано, що запропоновано способи, які досягають різних цілей даного винаходу, і які добре пристосовані для задоволення вимог практичного використання.

Оскільки можуть бути здійснені різні можливі варіанти втілення даного винаходу та зроблені різні зміни у описаних вище варіантах втілення, слід розуміти, що увесь наведений тут матеріал треба інтерпретувати як ілюстративний, а не обмежувачий.

Те, що заявляється як нове та таке, що бажано захистити патентом на винахід, який має новизну, корисність та патентоспроможність, викладено у наведеній нижче формулі.

## Формула винаходу

- 5 1. Спосіб попередження чи зниження підвищеної чутливості або алергічних реакцій у хворого, що одержує таксанову терапію з приводу таксан-сприйнятливих хворобливих станів, який включає введення медичного препарату, який відрізняється тим, що хворому, який є людиною, що страждає від зазначеного стану, перорально разом з таксаном вводять циклоспорин, без попереднього введення медикаменту для попередження гіперчутливості або алергійних реакцій.
- 10 2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що таксан, що вводять перорально хворому у формі рідкого препарату таксану, як носій містить Cremopher EL чи іншу поліетоксильовану касторову олію, спирт та/або поліоксіетильований сорбіт моноолеат.
3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що носій містить спирт.
4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що таксан є паклітакселем або доцетакселем.
- 15 5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що таксан є паклітакселем.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який відрізняється тим, що циклоспорин вибраний з групи, яка складається з циклоспоринів А-Z, (Me-Ile-4)-циклоспорину, дигідроциклоспорину А, дигідроциклоспорину С, ацетилциклоспорину А.
7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що циклоспорин є циклоспорином А.
- 20 8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який відрізняється тим, що таксан та циклоспорин вводять кожний у вигляді окремої дозованої лікарської форми.
9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, який відрізняється тим, що хворобливий стан вибрано з групи, яка складається з раків, пухлин, саркоми Капоші, злоякісних утворень, неконтрольованої проліферації тканин чи клітин, спричиненої пошкодженням тканин, полікістозною хворобою нирок та малярією.
- 25 10. Спосіб за п.9, який відрізняється тим, що хворобливий стан вибрано з групи, яка складається з раку печінки, раку статевих органів, раку шлунково-кишкового тракту та раку легень.

30

35

40

45

50

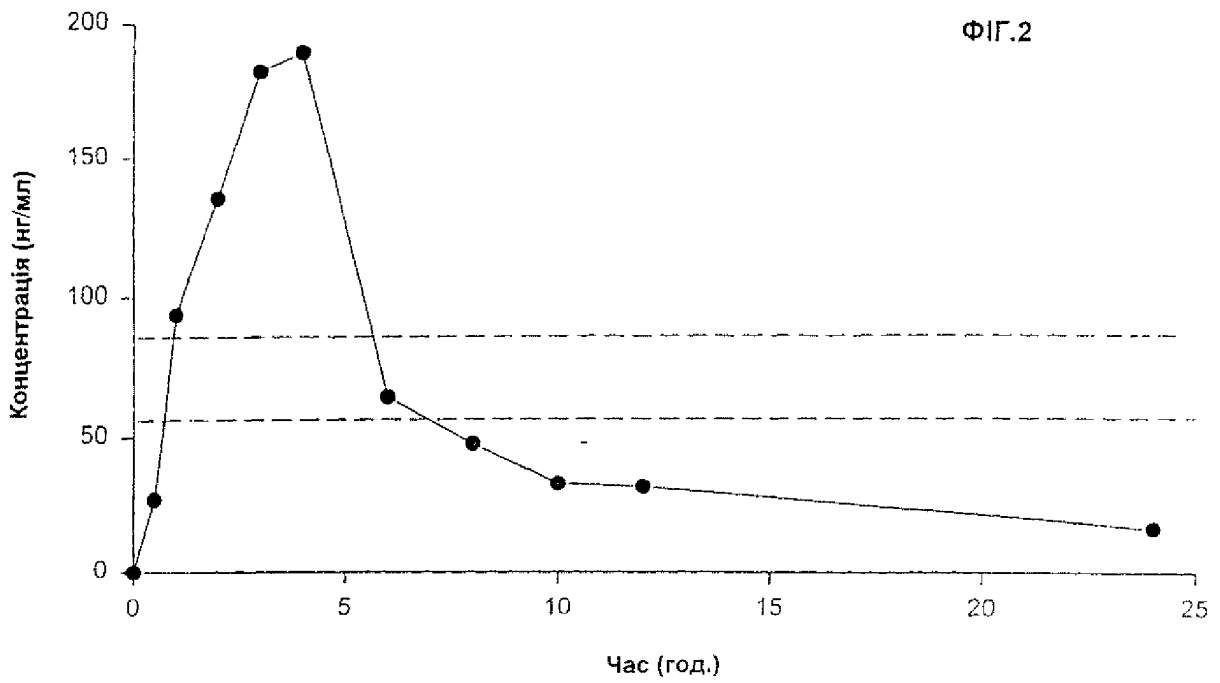
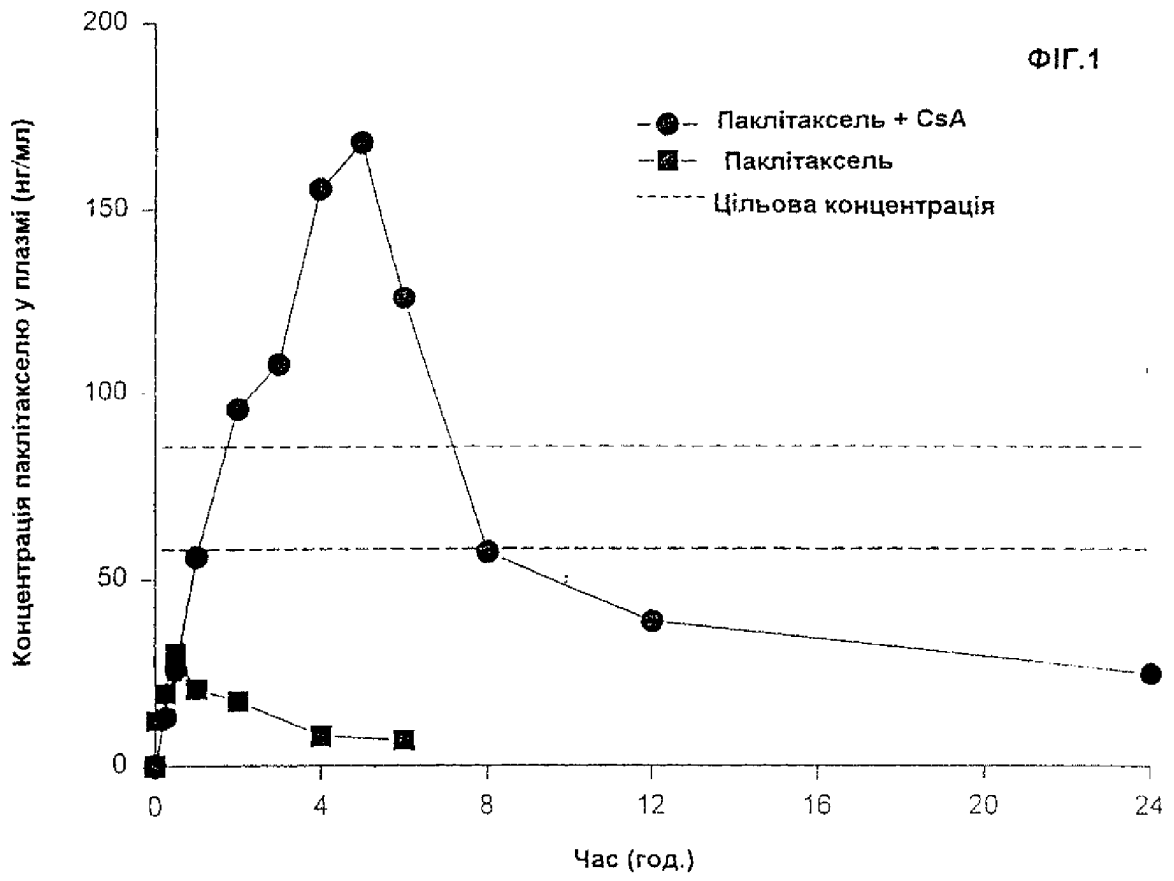
55

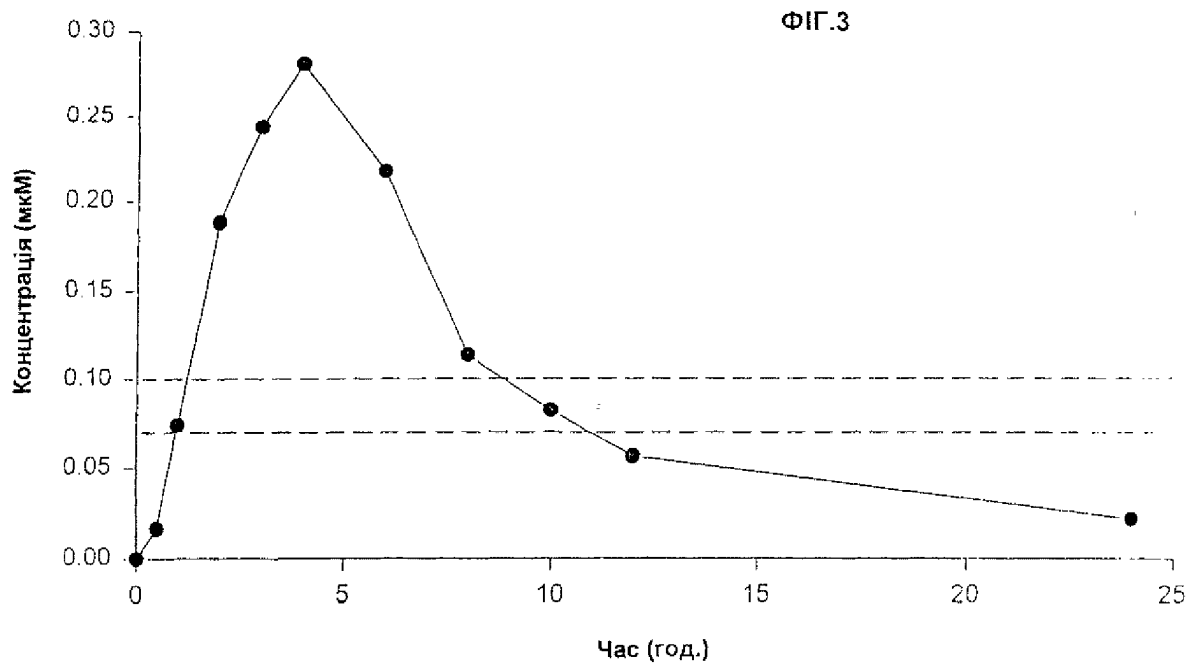
60

65

U A 7 4 7 6 7 C 2

U A 7 4 7 6 7 C 2





Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 2, 15.02.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 7 4 7 6 7 C 2

U A 7 4 7 6 7 C 2