

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-382**  
(22) Přihlášeno: **03.08.1999**  
(30) Právo přednosti: **05.08.1998 FR 1998/9810043**  
**12.08.1998 US 1998/96318**  
(40) Zveřejněno: **16.05.2001**  
**(Věstník č. 5/2001)**  
(47) Uděleno: **31.08.2005**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.11.2005**  
**(Věstník č. 11/2005)**  
(86) PCT číslo: **PCT/FR1999/001916**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/007605**

(11) Číslo dokumentu:

## 295 775

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

A 61 K 33/14  
A 61 K 31/4745  
A 61 P 39/00

(73) Majitel patentu:

AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR

(72) Původce:

Toutain Hervé, Velizy-Villacoublay, FR

Guffroy Magali, Maisons-Alfort, FR

(74) Zástupce:

Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Perorálně podatelné činidlo pro omezení nebo  
potlačení sekundárních gastrointestinálních  
účinků způsobených podáním derivátů  
kamptothecinu**

(57) Anotace:

Je popsáno použití chloridu sodného pro výrobu perorálně podatelného činidla pro omezení nebo potlačení sekundárních gastrointestinálních účinků způsobených podáním derivátů kamptothecinu. Výhodně je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného, majícího výhodně koncentraci 4 až 13 g/l.

**CZ 295775 B6**

**Perorálně podatelné činidlo pro omezení nebo potlačení sekundárních gastrointestinálních účinků způsobených podáním derivátů kamptothecinu**

5 Oblast techniky

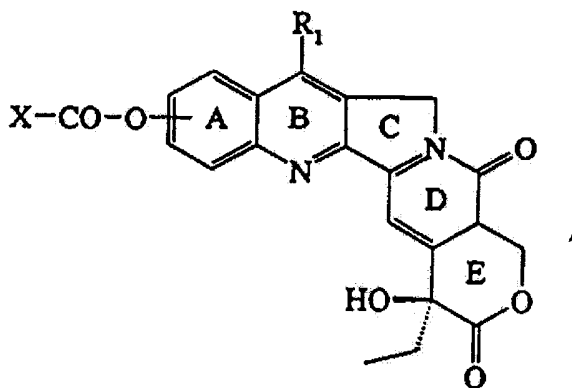
Vynález se týká perorálně podatelného činidla pro omezení nebo potlačení sekundárních gastrointestinálních účinků způsobených podáním derivátů kamptothecinu.

10

Dosavadní stav techniky

Je známo, že podání derivátů kamptothecinu vyvolává četné sekundární účinky. Deriváty kamptothecinu vyvolávají zejména v úrovni gastrointestinálního traktu nejčastěji zvracení a velmi  
15 urputné průjmy, které mohou vést až k přerušení léčení.

V evropském patentu EP 137145 jsou popsány deriváty kamptothecinu obecného vzorce



20 ve kterém zejména  $R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu, X znamená atom chloru nebo skupinu  $NR_2R_3$ , ve které  $R_2$  a  $R_3$ , které jsou stejné nebo odlišné, mohou znamenat atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu, karbocyklickou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, které jsou případně substituované, nebo (případně substituované) alkylové skupiny tvořící s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocyklickou skupinu, která případně obsahuje další heteroatom zvolený z množiny zahrnující O, S nebo/a  $NR_4$ , kde  $R_4$  znamená  
25 atom vodíku nebo alkylovou skupinu, a ve kterém se skupina  $X-CO-O-$  nachází v poloze 9, 10 nebo 11 kruhu A. Tyto deriváty kamptothecinu jsou protirakovinovými činidly působícími jako inhibitory topoizomerázy, jejichž zástupce irinotecan, u kterého skupina  $X-CO-O-$  znamená [4-(1-piperidino)-1-piperidino]karbonyloxy-skupinu, je účinnou látkou, která je obzvláště účinná při léčení tuhých nádorů a zejména rakoviny konečníku.

30

V patentové přihlášce EP 74256 jsou rovněž popsány další deriváty kamptothecinu uváděné rovněž jako protirakovinová činidla, zejména deriváty, které mají strukturu, která je analogická s výše uvedenou strukturou a ve kterých je skupina  $X-CO-O-$  nahrazena skupinou  $-X'R'$ , ve které  $X'$  znamená O nebo S a  $R'$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo acylovou skupinu. Další deriváty kamptothecinu byly rovněž popsány například v patentových dokumentech  
35 EP 56692, EP 88642, EP 296612, EP 321 122, EP 325247, EP 540099, EP 737686, WO 90/03169, WO 96/37496, WO 96/38146, WO 96/38449, WO 97/00876, US 7104894, JP 57 116015, JP 57 11674, JP 59 005188, JP 60 019790, JP 01 249777, JP 01246287, JP 91/12070 nebo v Canc. Res., 38 (1997) Abst. 1526 nebo 95 (San Diego – 12. až 16. duben),  
40 Canc. Res., 55(3), 603–609 (1995) nebo AFMC Int. Med. Chem. Symp. (1997 Abst. PB-55 (Soul – 27. červenec až 1. srpen).

V patentovém dokumentu WO 96/11005 je popsán způsob virální replikace zahrnující přípravu účinné dávky kamptothecinové sloučeniny zvolené ze skupiny, zahrnující kamptothecin, aktivní semisyntetická kamptothecinová analoga, aktivní syntetická kamptothecinová analoga a jejich kombinace, a zavedení této účinné látky do viru.

5

V patentovém dokumentu US 5 225 404 je popsán způsob léčení maligních nádorů tračníků u savců, který spočívá v podání účinného množství kamptothecinové sloučeniny ze skupiny zahrnující 9-amino-20(RS)-kamptothecin, 10,11-methyldioxy-20(RS)-kamptothecin a sodnou sůl 10,11-methyldioxy-20(RS)kamptothecinu a jejich kombinace.

10

Deriváty kamptothecinu jsou obvykle podávány injekcemi, zejména intravenózně ve formě sterilního roztoku nebo emulze. Deriváty kamptothecinu mohou být rovněž podávány perorálně ve formě pevných nebo kapalných kompozic.

15

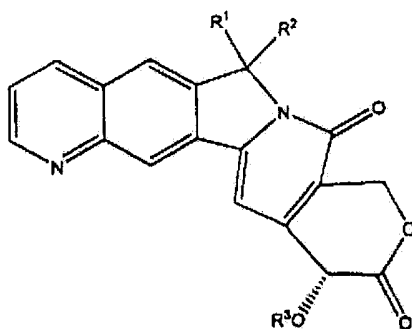
Uvedené deriváty kamptothecinu mohou být rovněž podávány v kombinaci s dalšími protirakovinovými činidly, jakými jsou například cisplatin, oxaliplatin, Tomudex, Taxoter, 5-fluoruracil a inhibitory thymidilát-syntázy.

20

Bohužel mezi klinické sekundární účinky spojené s léčením za použití derivátů kamptothecinu patří zejména průjemy (úroveň 3 nebo 4), cholinergní syndrom, pocit nevolnosti nebo zvracení. Takto byly u 38 % léčených pacientů pozorovány silné průjemy, které mohou ohrozit život pacienta v důsledku dehydratace nebo/a přidružené infekce.

25

V rámci eliminace nebo alespoň omezení intestinální toxicity způsobené podáním uvedené účinné látky byly použity různé strategie, které však neposkytly zcela uspokojivé výsledky. V tomto ohledu lze uvést patentový dokument US 4 399 282 popisující kamptothecinové deriváty s omezenou toxicitou, které mají v poloze 5 hydroxyskupinu nebo funkčně konvertovanou hydroxyskupinu nebo které mají v poloze 7 organický uhlíkatý substituent. Lze také uvést japonský patentový dokument č. 57-116074 uvádějící kamptotheciny obecného vzorce



30

ve kterém  $R^3$  znamená nižší alkylovou skupinu nebo acylovou skupinu. O těchto sloučeninách se uvádí, že jsou méně toxické a účinnější proti leukémii L-1210 u myši.

35

Vzhledem k výše uvedenému jsou deriváty kamptothecinu používány pouze velmi zkušenými onkology a pouze u určité kategorie nemocných, kteří jsou schopni léčení deriváty kamptothecinu snést.

#### Podstata vynálezu

40

Nyní bylo nově zjištěno a toto zjištění tvoří podstatu vynálezu, že ochrany proti gastrointestinálním lézím indukovaným léčením deriváty kamptothecinu lze dosáhnout podáním roztoku chloridu sodného. V důsledku této ochrany dochází ke specifickému omezení, nebo dokonce k úplné eliminaci uvedených sekundárních gastrointestinálních účinků, aniž by přitom došlo k

omezení systemické expozice uvedenou účinnou látkou nebo k omezení její protinádorové účinnosti.

5 Předmětem vynálezu je použití chloridu sodného pro výrobu perorálně podatelného činidla pro omezení nebo potlačení sekundárních gastrointestinálních účinků způsobených podáním derivátů kamptothecinu. Výhodně je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného. Výhodněji je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného majícího koncentraci 4 až 13 g/l. Obzvláště výhodně je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného majícího koncentraci 9 g/l. Výhodně je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, určeno pro podání v množství 5 až 10 ml/kg/podání. Výhodně je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, určeno pro podání buď během podání derivátu kamptothecinu nebo před a během podání derivátů kamptothecinu. Výhodně je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, určeno pro podání s deriváty kamptothecinu podanými injekčně nebo perorálně.

20 Jak je z výše uvedeného zřejmé, uvedené ochrany se dosáhne podáním roztoku chloridu sodného současně s podáním derivátu kamptothecinu nebo také podáním roztoku chloridu sodného několik dnů před podáním derivátu kamptothecinu a potom současně s podáním derivátu kamptothecinu.

25 Tento překvapující účinek má velmi příznivé důsledky a zejména umožňuje vyvarovat se přerušování léčby, ke kterému by jinak došlo v důsledku výše uvedených velmi vážných sekundárních gastrointestinálních účinků.

30 V rámci vynálezu je použitým roztokem chloridu sodného vodný roztok chloridu sodného, jehož koncentrace se pohybuje mezi 4 a 13 g/l. Tento roztok se podává perorálně.

35 Výhodně se jako vodný roztok chloridu sodného použije vodný roztok chloridu sodného s koncentrací 0,9 g/l.

40 Roztok chloridu sodného se připraví obvyklými způsoby rozpuštěním chloridu sodného ve vodě (přečištěná voda, například sterilní voda). Tento roztok může rovněž obsahovat také další činidla, jakými jsou zejména sladidla nebo aromatizující přísady.

45 Roztok chloridu sodného může být podáván v množství 5 až 10 ml/kg/ podání jednou nebo dvakrát denně 5 dnů před zahájením léčby až 1 den po ukončení léčby pro dobu léčby derivátem kamptothecinu trvající 1 den až 5 po sobě následujících dnů. V rámci jiného způsobu podání se roztok chloridu sodného podává v množství 5 až 10 ml/kg/podání jednou nebo dvakrát denně po dobu léčby, výhodně v množství 10 ml/kg/podání dvakrát denně pro dobu léčby derivátem kamptothecinu 1 den až 14 po sobě následujících dnů. Výhodně se roztok chloridu sodného použije podle tohoto druhého způsobu podání.

50 Derivát kamptothecinu se podává injekcí, výhodně intravenózní injekcí, nebo perorálně.

55 V případě, že se derivát kamptothecinu podává intravenózně, mohou příslušné farmaceutické kompozice rovněž obsahovat pomocné látky, zejména smáčedla, izotonizující činidla, emulgační činidla, dispergační činidla a stabilizační činidla. Výše uvedený irinotecan (CPT-11) se zejména podává ve formě roztoku v prostředí určeném pro intravenózní injekce v dávkách pohybujících se mezi 175 a 500 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu.

Deriváty kamptothecinu, mohou být rovněž podávány perorálně ve formě pevných kompozic, jakými jsou například tvrdé tobolky z želatiny nebo z polopevného hydrofilního materiálu. Tyto deriváty mohou být rovněž podávány ve formě tablet, pilulek, kapslí, prášků nebo granulí. Výhodně mohou být perorálními kompozicemi tablety. Ve všech těchto kompozicích je účinná

látku smíšenou zejména s jedním nebo několika inertními ředidly nebo s jednou nebo několika inertními přísadami, jakými jsou cukry, cukerné deriváty nebo hydrofilní makromolekuly, zejména sacharóza, laktóza, glukóza, maltóza, D-fruktóza, sorbitol, škroby, jako například pšeničný škrob, kukuřičný škrob nebo rýžový škrob, celulóza a její deriváty, jako například ethyl- nebo methylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, methylhydroxymethylcelulóza, methylhydroxypropylcelulóza nebo karboxymethylcelulóza, anebo guma, jako například arabská guma, tragant, guarová guma, algináty, karragenáty nebo dextrin, nebo proteiny, syntézní produkty, jako například polyvinylpyrrolidon, PEG s vysokou molekulovou hmotností nebo také minerální produkty, jako například koloidní siliky nebo silikáty.

Tyto kompozice mohou obsahovat i jiné látky, jako například maziva, například stearát hořečnatý, nebo zapouzdřovací materiály určené pro regulované uvolňování účinné látky. Mohou být také podávány ve formě farmaceuticky přijatelných roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů a elixírů obsahujících inertní ředidla, jakými jsou voda nebo oleje, jako například parafinový olej. Tyto kompozice mohou rovněž obsahovat jiné látky než ředidla, jako například smáčedla, sladidla nebo aromatizující látky, zejména cukry nebo polyoly.

Je samozřejmé, že do rozsahu vynálezu spadají i soupravy obsahující formulaci derivátu kamptothecinu a činidla na bázi chloridu sodného a určené pro omezení nebo úplné potlačení sekundárních gastrointestinálních účinků indukovaných podáním derivátů kamptothecinu.

V tomto ohledu vyhovují všechny vhodné formy takových souprav, přičemž lze jako příklad takových souprav uvést zejména soupravu zahrnující dvě lahvičky nebo několik lahviček, soupravu zahrnující lahvičku obsahující derivát kamptothecinu a ampuli nebo ampule obsahující činidlo podle vynálezu, soupravu zahrnující infuzní vak obsahující derivát kamptothecinu a lahvičku nebo lahvičky nebo ampuli nebo ampule obsahující činidlo podle vynálezu nebo soupravu pro perorální podání obsahující derivát kamptothecinu a jednu nebo několik lahviček nebo jednu nebo několik ampulí obsahujících činidlo podle vynálezu. Je samozřejmé, že ve výše uvedených ampulích nebo lahvičkách se chlorid sodný může nacházet ve formě prášku určeného k rozpouštění anebo ve formě roztoku, zejména ve formě roztoku, připraveného pro bezprostřední použití.

#### Experimentální studie

Účinek dosažený vynálezem byl prokázán různými studiemi provedenými za použití myši a psů při dále uvedených podmínkách.

#### Příprava injikovatelného roztoku

Roztok pro injekce na bázi trihydrátu irinotecan-hydrochloridu obsahující 20 mg/ml účinné látky se připraví za použití následujících složek použitých v dále uvedených množstvích:

trihydrát irinotecan-hydrochloridu	20 mg
D-sorbitol	45 mg
kyselina mléčná	0,9 mg
hydroxid sodný	q.s. pH = 3,5
voda pro injekční přípravky	q.s. 1 ml.

## Experimentální studie za použití myší

## 1.1) Studie I

- 5 Vyhodnocení ochranného účinku roztoku chloridu sodného podaného perorálně na intestinální toxicitu produktu CPT-11 podaného intravenózně

10 Myším samečkům CD1, kteří jsou staří 5 až 6 měsíců a kteří jsou drženi odděleně ve dvou skupinách po 10 jedincích, se podá intravenózní injekce (20 mg/kg; rychlost podání 0,5 ml/min) vodného roztoku produktu CPT-11 v roztoku chloridu sodného s koncentrací 9 g/l v dávce 40 mg/kg (asi 120 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) po dobu 5 po sobě následujících dnů počínaje dnem 6 a konče dnem 10. Po této léčivé periodě následuje třídní perioda bez léčení (až do dne 13). V první skupině se myším navíc podá vodný roztok chloridu sodného s koncentrací 9 g/l a v objemu 20 ml/kg/den (tj. 10 ml/kg/podání, dvakrát denně v asi 10–hodinovém intervalu) a to perorálně po 15

15 dobu 10 po sobě následujících dnech (den 1 až den 10) (skupina CPT-11/NaCl). Zvířatům druhé skupiny se roztok chloridu sodného s koncentrací 9 g/l perorálně nepodá.

Po dobu všech dnů se sleduje úmrtnost pokusných zvířat a klinické příznaky. Ve dnech 1, 6, 11 a 13 se zaznamená tělesná hmotnost. V den 13 se myši usmrtí a pitvají. Všem myším se odebere 20 celý gastrointestinální trakt. Gastrointestinální trakt myší, které přežily až do konce sledovací periody, se podrobí mikroskopickému zkoumání.

K úmrtnosti spojené s podáním produktu CPT-11 a zaznamenané ve dnech 6 a 7 dochází u 7/15 myší skupiny CPT-11 a pouze u 2/10 myší skupiny CPT-11/NaCl. Po podání produktu 25 CPT-11 lze příležitostně pozorovat snížení pohybové aktivity, třes, křeče nebo/a dýchací potíže. Po celou dobu léčení produktem CPT-11 se pozorují ztráty tělesné hmotnosti u myší v obou skupinách CPT-11 a CPT-11/NaCl. K výraznější ztrátě hmotnosti dochází u myší skupiny CPT-11 ve srovnání s myšmi skupiny CPT-11/NaCl, přičemž úbytek hmotnosti trvá i po ukončení léčení u myší skupiny CPT-11.

30 Charakter lézí pozorovaných ve střevu neodpovídá charakteru lézí, které lze očekávat při použití protirakovinových činidel. K těmto lézím dochází hlavně v tenkém střevu u myší obou skupin. Tyto léze globálně indikované jako mírné až výrazné se vyznačují ztrátou krypty a zkrácením ochlupení. Tyto intestinální léze jsou méně vážné ve skupině myší CPT-11/NaCl, kde jsou 35 minimální ztráty krypty pozorovány jen příležitostně.

V závěru lze konstatovat, že perorálním podáním izotonického roztoku chloridu sodného (9 g/l) v množství 10 ml/kg/podání dvakrát denně (20 ml/kg/den) po dobu 5 dnů před a během intravenózního léčení produktem CPT 11 po dobu 5 dnů se dosáhne eliminace intestinálních histopatologických lézí indukovaných podáním produktu CPT 11. 40

## 1.2) Studie II

- 45 Vyhodnocení ochranného účinku různých režimů perorálního podání roztoku chloridu sodného na intestinální toxicitu produktu CPT 11

50 Myším samečkům CD1, kteří jsou staří 5 až 6 týdnů a kteří jsou drženi odděleně v pěti skupinách po 10 jedincích, se podá intravenózní injekce (20 mg/kg; rychlost podání 0,5 ml/min) vodného roztoku produktu CPT-11 v roztoku chloridu sodného s koncentrací 9 g/l v dávce 40 mg/kg (asi 120 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) po dobu 5 po sobě následujících dnů počínaje dnem 6 a konče dnem 10. Zvířatům skupiny 1 se dvakrát denně podá roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v množství 10 ml/kg podání (v asi desetihodinovém intervalu) počínaje dnem 1 a konče dnem 10, zvířatům skupiny 2 se dvakrát denně podá uvedený roztok v množství 5 ml/kg/podání počínaje dnem 1 a konče dnem 10, zvířatům skupiny 3 se dvakrát denně podá uvedený roztok v množství 55 20 ml/kg/podání počínaje dnem 1 a konče dnem 10 a zvířatům skupiny se dvakrát denně podá

uvedený roztok v množství 10 ml/kg/podání počínaje dnem 6 a konče dnem 10. Zvířatům skupiny 5 se nepodá uvedený roztok chloridu sodného s koncentrací 9 g/l.

5 Po dobu všech dnů se sleduje úmrtnost pokusných zvířat a klinické příznaky. Ve dnech 3, 6, 10 a 13 se zaznamená tělesná hmotnost. V den 13 se myši usmrtí a pitvají. Všem myším se odebere celý gastrointestinální trakt. Gastrointestinální trakt myší, které přežily až do konce sledovací periody, se podrobí mikroskopickému zkoumání.

10 Klinické příznaky pozorované u zvířat všech skupin Jsou podobné klinickým příznakům pozorovaným u zvířat při předcházející studii (studie I). Úbytek tělesné hmotnosti je pozorován u zvířat všech skupin.

15 Mikroskopické léze pozorované ve střevu odpovídají lézím, ke kterým dochází při podávání protirakovinového činidla. Tyto střevní léze jsou méně vážné u těch skupin zvířat, kterým byl perorálně podán roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l, než u skupiny zvířat, které byly ošetřeny pouhým podáním CPT-11. Naopak výskyt a závažnost intestinálních lézí jsou totožné u skupin zvířat 1 až 4, kterým byl perorálně podán roztok chloridu sodného s koncentrací 9 g/l v různých aplikačních režimech.

20 V závěru lze uvést, že se perorálním podáním izotonického roztoku chloridu sodného (9 g/l) jednou nebo dvakrát denně v různých aplikačních objemech (5 až 20 ml/kg/podání) před intravenózním podáním produktu CPT-11 a nebo výlučně během tohoto podání v průběhu pěti po sobě jdoucích dnů dosáhne potlačení výskytu intestinálních histopatologických lézí indukovaných podáním produktu CPT-11.

25

### 1.3) Studie III

30 Vyhodnocení účinku izotonického roztoku chloridu sodného podaného perorálně na intestinální a systemickou toxicitu produktu CPT-11 a na toxikokinetiku produktu CPT-11 a jeho hlavního metabolitu SN-38

35 Myši samečci CD1 (stáří 5 až 6 týdnů) jsou odděleně přechováváni ve třech skupinách po 10 jedincích. Zvířatům dvou skupin se intravenózní injekcí podá (20 ml/kg v množství 0,5 ml/min) vodný roztok produktu CPT-11 v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v dávce 40 mg/kg (asi 120 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) po dobu pěti po sobě jdoucích dnů počínaje dnem 1 a konče dnem 5. Po této periodě následuje třídní perioda bez léčení (až do dne 8). Zvířatům jedné z těchto skupin se kromě toho perorálně podá vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v množství 20 ml (kg/den (t.j. 10 ml/kg/podání, dvakrát denně v asi desetihodinovém intervalu) a to v pěti po sobě následujících dnech (den 1 až den 5) (skupina CPT-11/NaCl). Zvířatům druhé skupiny se nepodá perorálně vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l (skupina CPT-11). Zvířatům třetí skupiny, kterým nebyl podán produkt CPT-11, se perorálně podá vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v množství 20 ml/kg/den (t.j. 10 ml/kg/podání, dvakrát denně v asi 10 hodinovém intervalu) a to v pěti po sobě jdoucích dnech (den 1 až den 5) (kontrolní skupina). Další 36 zvířat ve skupinách CPT-11 a CPT-11/NaCl se použije pro stanovení koncentrace produktu CPT-11 a jeho hlavního metabolitu SN-38.

45

50 Všechny dny se zaznamenávají klinické příznaky a úmrtnost. Tělesná hmotnost pokusných zvířat se zjišťuje ve dnech 1, 3, 6 a 8. Vzorky plazmy pro toxikokinetickou analýzu se odebírají ve dnech 1 a 5. Myši se potom usmrtí a pitvají v den 8. Stanoví se relativní a absolutní hmotnosti brzlíku, sleziny a varlat a všem pokusným zvířatům se odebere úplný gastrointestinální trakt, hrudní kostní dřev, brzlík, slezina, varlata a nadvarlata, přičemž tyto orgány se podrobí mikroskopickému zkoumání.

Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a oblasti pod křivkou (AUC) naměřené pro produkt CPT-11 a jeho hlavní metabolit jsou ve dnech 1 a 5 stejné pro zvířata skupin CPT-11 a CPT-11/NaCl.

- 5 Úmrtnost spojená s podáním produktu CPT-11 a sledovaná v den 8 je zjištěna u 1/10 zvířat ve skupině CPT-11/NaCl. Snížení pohybové aktivity a dýchací potíže spojené s podáním produktu CPT-11 jsou po podání produktu CPT-11 příležitostně pozorovány u zvířat skupin CPT-11 a CPT-11/NaCl, přičemž vážnost těchto příznaků je větší u skupiny zvířat CPT-11/NaCl. Stejně ztráty tělesné hmotnosti jsou pozorovány u skupin CPT-11 a CPT-11/NaCl v průběhu léčení  
10 produktem CPT-11 a k těmto ztrátám dochází i po ukončení léčení.

- Mikroskopické léze pozorované na brzlíku a střevu odpovídají mikroskopickým lézím, ke kterým dochází při podávání protirakovinového činidla. Mikroskopické léze pozorované na brzlíku zvířat skupin CPT-11 a CPT-11/NaCl jsou stejné a vyznačují se lymfoidní deplecí související se zmenšenou hmotností a velikostí tohoto orgánu. K mikroskopickým intestinálním lézím dochází převážně v tenkém střevu zvířat skupin CPT-11 a CPT-11/NaCl, přičemž tyto léze se vyznačují ztrátou krypty a atrofií ochlupení. Méně závažné intestinální léze jsou pozorovány u zvířat skupiny CPT-11/NaCl ve srovnání se skupinou zvířat CPT-11.  
15

- 20 V závěru lze konstatovat, že perorální podání izotonického roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 g/l dvakrát denně v množství 10 ml/kg/podání (20 ml/kg/den) v průběhu intravenózního podávání produktu CPT-11 po dobu 5 dnů nemění systemickou expozici produktem CPT-11 a jeho hlavním metabolitem SN-38, nemění toxicitu produktu CPT-11 vůči brzlíku, avšak selektivně omezuje závažnost intestinálních lézí indukovaných produktem CPT-11.  
25

#### 1.4) Studie IV

Vyhodnocení účinku perorálního podání roztoku chloridu sodného na protinádorovou aktivitu produktu CPT-11 podaného intravenózně  
30

- Mýši samičky C3H/HeN mající prsní adenokarcinom MA16/C implantovaný subkutánně v den 1 se přechovávají odděleně ve dvou skupinách, přičemž se jim podá intravenózní injekce (20 ml/kg) vodného roztoku produktu CPT-11 v 5% glukóze v dávkách 14,4 – 23,6 – 38,0 nebo 61,3 mg/kg po dobu pěti po sobě jdoucích dní počínaje dnem 1 a konče dnem 10. Zvířatům jedné skupiny se perorálně kromě toho podá vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v množství 20 ml/kg/den (tj. 10 ml/kg/podání, dvakrát denně v asi desetihodinovém intervalu) po dobu deseti po sobě jdoucích dnů (počínaje dnem 1 a konče dnem 10) (skupina CPT-11/NaCl). Zvířatům druhé skupiny se perorálně nepodá vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l (skupina CPT-11).  
35  
40

- Vyhodnotí se protinádorová účinnost produktu CPT-11 vztažená k maximální netoxické dávce. Dávka způsobující více než 20% úbytek hmotnosti nebo více než 20% výskyt úmrtnosti spojené s podáním produktu CPT-11 je považována za příliš toxickou. Vyhodnocené parametry zahrnují inhibici růstu nádoru (T/C) vyjádřenou v procentech, zpoždění růstu nádoru (T-C) a počet usmrčených nádorových buněk (log mrtvých nádorových buněk [Log tumor kill] =  $T-C/3,32 \times$  doba zdvojení množství nádorových buněk). Hodnota Log tumor kill 0,7 odpovídá minimální účinnosti, zatímco hodnota Log cell kill 2,8 odpovídá úrovni zvýšené účinnosti.  
45

- Pro zvířata skupiny CPT-11 činí maximální netoxická dávka produktu CPT-11 23,6 mg/kg/den, tj. celková kumulovaná dávka 118 mg/kg, maximální ztráta tělesné hmotnosti má hodnotu 10 % v den 11 a hodnota Log cell kill je rovna 1,7. Pro zvířata skupiny CPT-11/NaCl činí maximální netoxická dávka produktu CPT-11 38,0 mg/kg/den, tj. celková kumulovaná dávka 190 mg/kg, maximální ztráta tělesné hmotnosti činí 14,1 % a hodnota Log cell kill má hodnotu 2,3.  
50



V závěru lze konstatovat, že perorální podání izotonického roztoku chloridu sodného (9 g/l) v množství 10 ml/kg/podání dvakrát denně (20 ml/kg/den) po dobu 5 dnů před intravenózním podáním produktu CPT-11 a v průběhu tohoto podání po dobu 5 dnů nesníží protinádorovou účinnost produktu CPT-11.

5

## 2) Experimentální studie na psech

Vyhodnocení ochranného účinku roztoku chloridu sodného podaného perorálně na intestinální toxicitu produktu CPT-11 podaného intravenózně

10

Šest psích samic beagle (stáří 10 až 12 měsíců) se udržuje odděleně ve dvou skupinách po 3 zvířatech, přičemž se jim podá jediná intravenózní injekce (5 ml/kg v množství 2 ml/min) vodného roztoku produktu CPT-11 v roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v dávce 20 mg/kg (asi 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) v den 6. Zvířatům jedné skupiny se kromě toho perorálně podá vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l v množství 20 mg/kg/den (tj. 10 ml/kg/podání dvakrát denně v asi 8 hodinovém intervalu) po dobu sedmi po sobě jdoucích dnů (den 1 až 7) (skupina CPT-11/NaCl) v době 5 dnů před podáním produktu CPT-11 až 1 den po podání produktu CPT-11. Zvířatům druhé skupiny se perorálně nepodá vodný roztok chloridu sodného o koncentraci 9 g/l (skupina CPT-11). Zvířata se potom přechovávají bez jakéhokoliv podání během 2 dnů po posledním podání chloridu sodného o koncentraci 9 g/l (až do dne 9).

15

20

Všechny dny se sledují klinické příznaky a úmrtnost. Zaznamená se rovněž tělesná hmotnost během předtestové periody a ve dnech 5 a 9. Zvířata se potom usmrtí v den 9 a pitvají. Všem zvířatům se odeberou reprezentativní vzorky tkáně gastrointestinálního traktu a tyto vzorky se následně podrobí mikroskopickému zkoumání.

25

Příznaky spojené s podáváním produktu CPT-11 v průběhu léčivé periody zahrnují slinění, tělesný neklid, zvracení (při podávání produktu CPT-11 nebo bezprostředně po tomto podání), průjmy a mírná ztráta hmotnosti. Pozorování tlustého střeva odhalí zčervenání tkáně, které je četnější u zvířat skupiny CPT-11 než u skupiny CPT-11/NaCl. Pozorované léze resultují z primární alterace proliferací sekce a projevují se střední až výraznou degenerací sliznice u skupiny CPT-11 a minimální až mírnou degenerací sliznice u skupiny CPT-11/NaCl.

30

V závěru lze konstatovat, že intravenózní jediná dávka produktu CPT-11 u psích samic v dávce 20 mg/kg vyvolává gastrointestinální toxicitu kompatibilní s antimitotickou účinností tohoto produktu. Perorálním podáním izotonického roztoku chloridu sodného (9 g/l) v množství 10 ml/kg/podání dvakrát denně (20 ml/kg/den) po dobu 5 dnů před podáním produktu CPR-11 až 1 den po podání produktu CPT-11 se zabrání výskytu histopatologických lézí indukovaných podáním produktu CPT-11.

35

40

## PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Použití chloridu sodného pro výrobu perorálně podatelného činidla pro omezení nebo potlačení sekundárních gastrointestinálních účinků způsobených podáním derivátů kamptothecinu.
2. Použití podle nároku 1, při kterém je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného.
- 10 3. Použití podle nároku 1, při kterém je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného majícího koncentraci 4 až 13 g/l.
4. Použití podle nároku 3, při kterém je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, ve formě vodného roztoku chloridu sodného majícího koncentraci 9 g/l.
- 15 5. Použití podle nároku 3 nebo 4, při kterém je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, určeno pro podání v množství 5 až 10 ml/kg/podání.
- 20 6. Použití podle některého z nároků 1 až 5, při kterém je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, určeno pro podání buď během podání derivátu kamptothecinu nebo před a během podání derivátu kamptothecinu.
- 25 7. Použití podle nároku 1, při kterém je perorálně podatelné činidlo, vyrobené z chloridu sodného, určeno pro podání s deriváty kamptothecinu podanými injekčně nebo perorálně.

30

---

Konec dokumentu

---