



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 32 173 T2** 2006.08.03

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 994 706 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 32 173.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/07776**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 918 361.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/053811**

(86) PCT-Anmeldetag: **22.04.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **26.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **03.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61P 35/00** (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

863513 27.05.1997 US

(73) Patentinhaber:

IVAX RESEARCH, INC., Miami, Fla., US

(74) Vertreter:

Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**BRODER, Samuel, Weston, US; DUCHIN, L.,
Kenneth, Fort Lauderdale, US; SELIM, Sami,
Irvine, US**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR ORALEN VERABREICHUNG VON TAXANEN UND DEREN VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Taxanen mit oral die Bioverfügbarkeit fördernden Mitteln für die orale Behandlung menschlicher Patienten ohne Vormedikation, um Hypersensitivität oder allergische Reaktionen zu verhindern oder diesen vorzubeugen.

[0002] Viele wertvolle pharmakologisch aktive Verbindungen können nicht effektiv auf oralem Wege an menschliche Patienten verabreicht werden, und zwar auf Grund schlechter oder inkonsistenter systemischer Verabreichung aus dem Gastrointestinaltrakt. Alle diese pharmazeutischen Mittel werden daher im Allgemeinen auf intravenösem Wege verabreicht, was das Eingreifen eines Arztes oder anderen Gesundheitspersonals erfordert, erhebliches Unbehagen und möglicherweise lokale Traumata für den Patienten mit sich bringt und im Falle bestimmter IV-Infusionen sogar die Verabreichung in der Umgebung eines Krankenhauses mit chirurgischem Zugang erfordert.

[0003] Eine der wesentlichen Klassen cytotoxischer Mittel, die normalerweise nicht bioverfügbar sind, wenn sie oral an Menschen verabreicht werden, sind die Taxane, die Paclitaxel, dessen Derivate und Analoga umfassen. Paclitaxel (gegenwärtig als TAXOL[®] von der Onkologieabteilung der Bristol-Myers Squibb vermarktet) ist ein natürliches Diterpenprodukt, das aus der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert wird. Es stellt ein Mitglied der Taxanfamilie der Terpene dar. Es wurde zuerst 1971 von Wani et al. isoliert (J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971), der die Struktur mittels chemischer und röntgenkristallografischer Methoden charakterisierte. Ein Mechanismus für seine Aktivität bezieht sich auf die Fähigkeit des Paclitaxels, an Tubulin zu binden und dadurch das Wachstum von Krebszellen zu inhibieren (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).

[0004] Paclitaxel ist in den USA für die klinische Verwendung bei der Behandlung des beständigen Ovarkarzinoms zugelassen worden (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989). Es ist in der Chemotherapie für zahlreiche Neoplasmentypen, einschließlich denen der Brust (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991), wirksam und ist für die Behandlung von Brustkrebs ebenfalls zugelassen. Es ist ein möglicher Kandidat für die Behandlung von Neoplasmen der Haut (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46), von Lungenkrebs und Kopf- und Halskarzinomen (Forastiere et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Die Verbindung zeigt ebenfalls Potenzial für die Behandlung der polycystischen Nierenerkrankung (Woo et al., Nature, 368:750, 1994) und der Malaria.

[0005] Paclitaxel ist in Wasser nur wenig löslich und dies hat bei der Entwicklung geeigneter injizierbarer Formulierungen und von Infusionsformulierungen, die für die Krebschemotherapie nützlich sind, signifikante Probleme bereitet. Einige Formulierungen des Paclitaxels für IV-Infusion sind unter Verwendung von CREMOPHOR EL[™] (einem polyethoxylierten Rizinusöl) als Wirkstoffträger entwickelt worden, eben auf Grund der wässrigen Unlöslichkeit des Paclitaxels. Beispielsweise ist das Paclitaxel, das in klinischen Tests unter der Ägide der NCI verwendet worden ist, in 50 % CREMOPHOR EL[™] und 50 % entwässertem Alkohol formuliert worden. CREMOPHOR EL[™] ist jedoch, wenn es intravenös verabreicht wird, selbst toxisch und erzeugt eine Vasodilatation, mühevollen Atmung, Lethargie, Bluthochdruck und Todesfälle bei Hunden. Es wird außerdem angenommen, dass es zumindest teilweise für die Reaktionen vom allergischen Typ verantwortlich ist, die während der Verabreichung von Paclitaxel beobachtet werden, obwohl es einige Hinweise dafür gibt, dass Paclitaxel selbst akute Reaktionen sogar in Abwesenheit von Cremophor provozieren kann.

[0006] In einem Versuch, die Löslichkeit von Paclitaxel zu steigern und sicherere klinische Formulierungen zu entwickeln, sind Untersuchungen auf die Synthese von Analoga des Paclitaxels gerichtet worden, in denen die Positionen 2' und/oder 7 mit Gruppen derivatisiert wurden, welche die Wasserlöslichkeit fördern würden. Diese Bestrebungen haben Prodrug-Verbindungen ergeben, die besser wasserlöslich als die Stammverbindung sind und die bei Aktivierung die cytotoxischen Eigenschaften zeigen. Eine wesentliche Gruppe solcher Prodrugs umfasst die 2'-Onium-Salze des Paclitaxels und Docetaxels, insbesondere die 2'-Methylpyridiniummesylate (2'-MPM) als Salze.

[0007] Paclitaxel wird bei oraler Verabreichung sehr schlecht absorbiert (weniger als 1 %) (siehe Eiseman et al., Second NCI Workshop on Taxol and Taxus (Sept. 1992); Suffness et al. in Taxol Science and Applications (CRC Press 1995)). Eiseman et al. zeigen auf, dass Paclitaxel bei oraler Verabreichung eine Bioverfügbarkeit von 0 % hat, und Suffness et al. berichten, dass die orale Dosierung mit Paclitaxel nicht möglich scheint, da sich bei oraler Verabreichung von bis zu 160 mg/kg/Tag kein Hinweis auf eine Anti-Tumor-Wirksamkeit fand. Darüber hinaus ist kein effektives Verfahren entwickelt worden, um die effektive Verabreichung von oralem Paclitaxel (d.h. ein Verfahren zur Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit des Paclitaxels) oder von anderen oralen

Taxanen oder Paclitaxel-Analoga wie dem Docetaxel zu ermöglichen, welche eine Anti-Tumor-Aktivität zeigen. Aus diesem Grund ist Paclitaxel bis heute nicht oral an menschliche Patienten verabreicht worden und sicherlich nicht im Verlauf der Behandlung einer auf Paclitaxel ansprechenden Erkrankung.

[0008] Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-desacetylpaclitaxel) ist im Handel als TAXOTERE® (Rhône-Poulenc-Rorer S.A.) in parenteraler Form für die Behandlung von Brustkrebs verfügbar geworden. Bis heute wurde in der wissenschaftlichen Literatur nicht auf die orale Absorption von Docetaxel in Tieren oder Patienten verwiesen.

[0009] Es ist spekuliert worden, dass in einigen Fällen die schlechte oder nicht vorhandene Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes wie Paclitaxel nach oraler Verabreichung ein Ergebnis der Aktivität eines Mehrfachdrogen-transporters (multidrug transporter), eines membrangebundenen P-Glykoproteins ist, das als energieabhängiger Transporter oder als Effluxpumpe wirkt, um die intrazelluläre Akkumulation von Drogen zu senken, indem Xenobiotika aus der Zelle extrudiert werden. Dieses P-Glykoprotein ist in normalen Geweben des sekretorischen Endothels wie der Gallenauskleidung, dem Bürstensaum des proximalen Tubulus der Niere und der luminalen Oberfläche des Dünndarms sowie in vaskulären Endothelzellen als Auskleidung der Blut-Hirn-Schranke, der Plazenta und der Hoden identifiziert worden.

[0010] Es wird angenommen, dass die P-Glykoprotein-Effluxpumpe bestimmte pharmazeutische Verbindungen am Überwinden der Mucosazellen des Dünndarms hindert und daher an der Absorption in der systemischen Zirkulation hindert. Es ist gezeigt worden, dass eine Reihe nicht cytotoxischer pharmakologischer Mittel das P-Glykoprotein inhibieren, eingeschlossen Cyclosporin A (auch als Cyclosporin bekannt), Verapamil, Tamoxifen, Chinidin und Phenothiazine unter anderem. Viele dieser Studien waren auf das Erzielen einer größeren Akkumulation intravenös verabreichter cytotoxischer Drogen in Tumorzellen gerichtet. Tatsächlich sind klinische Versuche ausgeführt worden, um die Wirkungen von Cyclosporin auf die Pharmakokinetik und die Toxizität von Paclitaxel (Fisher et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 13:143, 1994), Doxorubicin (Bartlett et al., J. Clin. Onc., 12:835-842, 1994) und Etoposid (Lum et al., J. Clin. Onc., 10:1635-42, 1992) zu untersuchen, die alle Antikrebsmittel darstellen, von denen bekannt ist, dass sie der Mehrfachdrogenresistenz (multidrug resistance = MDR) unterliegen. Diese Versuche zeigten, dass Patienten, die Cyclosporin intravenös vor oder zusammen mit dem Antikrebswirkstoff erhielten, höhere Blutspiegel dieser Wirkstoffe aufwiesen, vermutlich auf Grund der verringerten Body-Clearance, und dass sie die erwartete Toxizität bei wesentlich geringeren Dosispegeln zeigten. Diese Ergebnisse wiesen tendenziell darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von Cyclosporin die MDR-Wirkung des P-Glykoproteins unterdrückt, was größere intrazelluläre Akkumulationen der therapeutischen Wirkstoffe ermöglichte. Für eine all-gemeine Diskussion der pharmakologischen Implikationen der klinischen Verwendung von P-Glykoprotein-Inhibitoren siehe Lum et al., Drug Resist. Clin. Onc. Hemat., 9:319-336 (1995); Schinkel et al., Eur. J. Cancer, 31A:1295-1298 (1995).

[0011] In den zuvor beschriebenen Untersuchungen, die sich auf die Verwendung von Cyclosporin zur Steigerung der Blutspiegel pharmazeutischer Mittel bezogen, wurden die aktiven Antitumormittel und das Cyclosporin intravenös verabreicht. Es wurde in diesen Veröffentlichungen nicht vorgeschlagen, dass das Cyclosporin oral verabreicht werden könne, um die Bioverfügbarkeit oral verabreichter Antikrebsdrogen und anderer pharmazeutischer Mittel substanziell zu steigern, die selbst schlecht aus dem Darm absorbiert werden, ohne hochtoxische Nebenwirkungen zu erzeugen. Tatsächlich haben Lum et al. in dem oben zitierten Review aus 1995 gezeigt, dass die gleichzeitige intravenöse Verabreichung von MDR-Inhibitoren und Chemotherapeutika, die der MDR unterworfen sind, die Toxizitätslevel steigerten und die schwerwiegenden Nebenwirkungen des Patienten verschlimmerten. Schinkel et al. haben kurz auf die Tatsache hingewiesen, dass MDR1 und das P-Glykoprotein in den Mucosazellen des Darms häufig vorkommen und dass dies die orale Bioverfügbarkeit von P-Glykoproteinsubstraten als Drogen beeinflussen kann, haben jedoch weder vorgeschlagen noch impliziert, dass die orale Verabreichung von MDR unterdrückenden Mitteln die Bioverfügbarkeit von oral nicht verfügbaren Mitteln verbessern könne. Darüber hinaus warnten Schinkel et al. wie Lum et al. davor, dass P-Glykoprotein-Inhibitoren die Toxizität bei Chemotherapiepatienten dramatisch steigern können und daher vorsichtig anzuwenden seien.

[0012] In einer früheren Veröffentlichung haben Schinkel et al. gezeigt, dass die Absorption von oral eingenommenem Ivermectin bei Mäusen, die homozygot für eine Unterbrechung des MDR1a-Gens sind, im Vergleich zu normalen Mäusen gesteigert war, was belegt, dass das P-Glykoprotein eine Hauptrolle bei der Reduktion der Bioverfügbarkeit dieses Mittels spielt (Cell, 77:491-502, 1994). Zusätzlich zeigte diese Untersuchung außerdem, dass die Penetration von Vinblastin in verschiedene Gewebe in den mutierten Mäusen verstärkt war.

[0013] Keine der veröffentlichten Studien stellte einen Behandlungsplan für die Implementierung der wirksamen oralen Verabreichung schlecht bioverfügbarer Wirkstoffe wie Paclitaxel an Menschen bereit, beispielsweise angehend die jeweiligen Dosisbereiche und den Zeitplan der Verabreichung spezieller Zielwirkstoffe und die Bioverfügbarkeit fördernder Mittel, die für die Förderung der oralen Absorption jedes Zielwirkstoffes oder Klasse an Wirkstoffen am besten geeignet sind.

[0014] Die im Stand der Technik für die Steigerung der Darmabsorption von Drogen offenbarten Verfahren, die bislang lediglich parenteral verabreicht worden sind, konzentrieren sich im Allgemeinen auf die Verwendung von Permeations- und Solubilitätsenhancern als fördernden Mitteln oder auf die Coverabreichung mittels intraluminaler Perfusion im Dünndarm oder über den intravenösen Weg von P-Glykoprotein-Inhibitoren (beispielsweise Leu et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 35:432-436, 1995 (die Perfusion oder IV-Infusion von Chinidin unterdrückt den Efflux von Etoposid in das Lumen des Gastrointestinaltraktes aus dem Blut)). Diese Verfahren leiden jedoch an zahlreichen Nachteilen. Die die Löslichkeit und Permeabilität fördernden Mittel sind häufig entweder nicht praktikierbar oder unwirksam für die orale Verabreichung in den erforderlichen Dosen und können mit der pharmakologischen Aktivität des Zielwirkstoffes interferieren. Die parenterale Verabreichung von P-Glykoprotein-Inhibitoren in therapeutischen oder nahezu therapeutischen Dosen in Menschen kann schwerwiegende klinische Folgen nach sich ziehen. Im Falle des Chinidins kann beispielsweise die IV-Verabreichung Arrhythmien, die periphere Vasodilatation, gastrointestinale Störungen und dergleichen verursachen. Am wichtigsten ist, dass sie nicht lehren, wie jegliche Antitumormittel oral an Menschen verabreicht werden sollen.

[0015] In der veröffentlichten PCT-Anmeldung WO 95/20980 (veröffentlicht am 10. August 1995) offenbaren Benet et al. ein angebliches Verfahren zur Steigerung der Bioverfügbarkeit oral verabreichter hydrophober pharmazeutischer Verbindungen. Dieses Verfahren umfasst die orale Verabreichung solcher Verbindungen an den Patienten gleichzeitig mit einem Bioenhancer, umfassend einen Inhibitor eines Cytochrom-P450-3A-Enzyms oder einen Inhibitor des P-Glykoprotein vermittelten Membrantransports. Benet et al. stellen jedoch praktisch keine Mittel zum Identifizieren zur Verfügung, welche die Bioverfügbarkeit fördernde Mittel die Verfügbarkeit spezieller pharmazeutischer Verbindungen als "Ziel" verbessern werden; noch geben sie spezielle Dosen, Zeitpläne oder Regime zur Verabreichung der fördernden oder Zielmittel an. Obwohl die Benet-Anmeldung Dutzende möglicher Enhancer (P450-3A-Inhibitoren) und Zielwirkstoffe (P450-3A-Substrate) nennt, ist tatsächlich die einzige Kombination von Enhancer und Zielmittel, die durch jegliche experimentelle Beweise in der Anmeldung gestützt wird, die von Ketoconazol als Enhancer und Cyclosporin A als Zielwirkstoff.

[0016] Wenn sie die allgemeinen Eigenschaften von Verbindungen beschreiben, die als Bioenhancer durch Verringerung der P-Glykoprotein-Transportaktivität verwendet werden können, weisen Benet et al. darauf hin, dass es sich bei diesen um hydrophobe Verbindungen handelt, die im Allgemeinen, jedoch nicht notwendigerweise zwei coplanare aromatische Ringe, eine positiv geladene Stickstoffgruppe oder Carbonylgruppe enthalten – eine Klasse, die eine enorme Anzahl an Verbindungen umfasst, von denen die meisten die gewünschte absorptionsfördernde Wirkung im Falle spezieller Zielmittel nicht bereitstellen würden. Darüber hinaus umfassen die von Benet et al. offenbarten Klassen an Zielmitteln die überwiegende Mehrzahl der im Physicians' Desk Reference (im Arzthandbuch) gelisteten pharmazeutischen Mittel. Die Einschlusskriterien sind für den Praktiker, der sichere, praktische und wirksame Verfahren der oralen Verabreichung spezieller pharmazeutischer Mittel sucht, wertlos.

[0017] Ein weiterer Nachteil der Offenbarung von Benet et al. ist der Standard, der für die Bestimmung angewandt wird, ob die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes verbessert wurde, der bei oraler Verabreichung schlecht absorbiert wird. Benet et al. weisen darauf hin, dass jedes P-Glykoprotein inhibierende Mittel, das dann, wenn es im Darm in einer bestimmten Konzentration vorhanden ist, den transmembranen Transport von Rhodamin 123 über das P-Glykoprotein in Bürstensaum-Membranvesikeln oder P-Glykoprotein enthaltenden Zellen um 10 % oder mehr verringert, als ein bioförderndes Mittel bei dieser Konzentration betrachtet und bei der Umsetzung ihrer Erfindung in die Praxis verwendet werden kann. Eine Förderung von nur 10 % bei der Absorption aus dem Darm eines ansonsten nicht absorbierbaren Mittels ist jedoch nicht angemessen, um dieses Mittel therapeutisch für irgendeinen Zweck wertvoll zu machen. Tatsächlich werden unter den Richtlinien der Federal Food and Drug Administration (FDA) zwei pharmazeutische Formulierungen, die denselben Wirkstoff enthalten, sich in ihren Bioverfügbarkeitsspiegeln um $-20\% \pm 25\%$ unterscheiden, noch immer als bioäquivalent betrachtet, da für die meisten Wirkstoffe ein Unterschied von $-20\% \pm 25\%$ der Konzentration des Wirkstoffes im Blut klinisch nicht signifikant ist (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Dept. of HHS, 14. Aufl., 1994)). Wenn die FDA ausspricht, dass zwei pharmazeutische Formulierungen bioäquivalent sind, betrachten Ärzte und Apotheker diese als frei gegeneinander austauschbar.

[0018] Im Allgemeinen geben Benet et al. keine Lehre, die von in der Medizin und der Pharmazie gewandeten Personen befolgt werden könnte, um geeignete Bioenhancer/Zielwirkstoff-Kombinationen zu identifizieren oder spezielle Behandlungsregime und -pläne zu entwerfen; die die Zielmittel bei oraler Verabreichung an menschliche Patienten therapeutisch wirksam machen würden. Benet et al. stellen auch keine Anweisungen jeglicher Art darüber zur Verfügung, wie Paclitaxel und andere Taxane oral an Menschen mit therapeutischer Wirksamkeit und annehmbarer Toxizität verabreicht werden könnten.

[0019] Somit ist ein sicheres, dennoch effektives Verfahren zur Erhöhung der systemischen Verfügbarkeit bei oraler Verabreichung an menschliche Patienten von Wirkstoffen, die gegenwärtig nur parenteral verabreicht werden, da sie nicht ausreichend oder nicht konsistent absorbiert werden, wenn sie auf oralem Wege verabreicht werden, erforderlich und ist vom Stand der Technik nicht bereitgestellt worden.

[0020] WO 97/15269 offenbart, dass die Bioverfügbarkeit eines Taxans bei oraler Verabreichung an Ratten durch Coverabreichung mit einem oral die Bioverfügbarkeit fördernden Mittel wie Cyclosporin A gesteigert wurde.

[0021] Überraschenderweise wurde nun entdeckt und experimentell verifiziert, dass die Taxane als Klasse antineoplastischer Mittel, insbesondere Paclitaxel, oral an Menschen unter Erzielung substanzieller und therapeutischer Blutspiegel verabreicht werden können bzw. kann, ohne übermäßige Toxizität oder die Beobachtung nachteiliger Nebenwirkungen, und dies sogar ohne vorhergehende Verabreichung von Medikamenten, um nachteilige Reaktionen zu verhindern.

[0022] Die vorliegende Erfindung stellt bereit die Verwendung eines Taxans und eines oral die Bioverfügbarkeit fördernden Mittels für die Herstellung eines Medikaments zur oralen Coverabreichung des Taxans und des oral die Bioverfügbarkeit fördernden Mittels an einen Patienten, um den Patienten mit der Taxan-Therapie zur Behandlung einer auf Taxan ansprechenden Erkrankung zu versorgen, worin es sich bei dem Patienten um einen Menschen handelt, an den zuvor keine Medikamente zur Verhinderung der Hypersensitivität oder von allergischen Reaktionen gegen die Taxan-Therapie verabreicht worden sind.

[0023] Die vorliegende Erfindung betrifft in ihrem Hauptaspekt die orale Verabreichung von einem oder einer Kombination von Taxanen an menschliche Patienten, die an Erkrankungszuständen leiden, welche auf diese Mittel ansprechen. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit von Taxanen beim Menschen, die schlecht oder überhaupt nicht aus dem Gastrointestinaltrakt oder Darm absorbiert werden, durch vorherige und/oder gleichzeitige Verabreichung an einen Menschen auf oralem Wege von einer oder einer Kombination von Mitteln (fördernden Mitteln), welche effektiv die zelluläre Multidrugresistenz inhibieren. Falls die Vorverabreichung verwendet wird, muss das die Bioverfügbarkeit fördernde Mittel oder diese Mittel in ausreichenden Mengen und innerhalb einer ausreichend kurzen Zeitspanne vor der Verabreichung des Taxans verabreicht werden, dessen Bioverfügbarkeit gesteigert werden soll (der Zielwirkstoff oder das Zielmittel), so dass ein ausreichender Spiegel des fördernden Mittels an der Absorptionsstelle zu dem Zeitpunkt der Verabreichung des Zielmittels verbleibt, um wirksam die Aktivität der Multidrug-Transportersubstanzen, Metabolitenzyme und/oder anderer Faktoren zu unterdrücken, welche die Darmabsorption des Zielmittels verhindern oder inhibieren.

[0024] Ein zweiter Aspekt oder eine zweite Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Behandlung von Patienten, die an auf Taxan ansprechenden Erkrankungen leiden, durch orale Verabreichung von Taxanen, die bislang nur über parenterale Verabreichung verfügbar waren. Noch ein weiterer Aspekt oder eine weitere Ausführungsform betrifft ein Verfahren der Vorbeugung oder Verringerung der Hypersensitivität und allergischer Reaktionen in Patienten, die eine Taxan-Therapie erhalten.

[0025] [Fig. 1](#) ist eine Auftragung, welche die zirkulierenden Spiegel an Paclitaxel in Proben zeigt, entnommen: (a) untere Kurve – über eine Zeitspanne von 6-8 Stunden aus einer Gruppe von Ratten, denen nur Paclitaxel oral verabreicht wurde, und (b) obere Kurve – über eine Zeitspanne von 24 Stunden aus einer zweiten Gruppe an Ratten, denen oral eine Stunde vor der Coverabreichung von oralem Cyclosporin A und oralem Paclitaxel verabreicht wurde.

[0026] [Fig. 2](#) ist eine Auftragung, welche die Paclitaxelspiegel in Plasmaproben aus einem menschlichen Patienten zeigt, dem oral Paclitaxel nach zwei Dosen oralem Cyclosporin A verabreicht wurde, wobei die erste eine Stunde vor der Paclitaxeldosis und die zweite unmittelbar vor dem Paclitaxel verabreicht wurde.

[0027] [Fig. 3](#) ist eine Auftragung, welche die Paclitaxelspiegel in Plasmaproben aus einem zweiten mensch-

lichen Patienten zeigt, dem oral Paclitaxel über dasselbe Regime verabreicht wurde, wie es bezüglich [Fig. 2](#) beschrieben ist.

[0028] [Fig. 4](#) ist eine Auftragung, welche als Vergleich die Paclitaxel-Plasmaspiegelkurven zeigt, bestimmt über 24 Stunden in Ratten ([Fig. 1](#)) und am Menschen ([Fig. 2](#) und [Fig. 3](#)), denen oral Paclitaxel nach zwei Dosen oralem Cyclosporin A verabreicht wurden.

[0029] Die vorliegende Erfindung betrifft in ihrem Hauptaspekt die orale Verabreichung der Klasse der Taxane als antineoplastische Mittel, insbesondere Paclitaxel und dessen Derivate, Analoga und Prodrugs, sowie das halbsynthetische Paclitaxel-Analoga Docetaxel (N-Debenzoyl-N-tert.-butoxycarbonyl-10-desacetylpaclitaxel), an menschliche Patienten, welche an auf Taxan ansprechenden Erkrankungen und Zuständen leiden. Die bevorzugten Ausführungsformen oder Aspekte der Erfindung beziehen sich auf (a) Verfahren zur oralen Verabreichung von Taxanen, die bislang nur parenteral mit ausreichender Bioverfügbarkeit verabreicht wurden, um therapeutische Blutspiegel zu erzielen, (b) Verfahren der Behandlung menschlicher Patienten, die an auf Taxan ansprechenden Erkrankungen und Zuständen leiden, über die orale Verabreichung von Taxanen, und (c) Verfahren zur Vorbeugung oder Verringerung der Hypersensitivität und allergischer Reaktionen bei Patienten, welche eine Taxan-Therapie erhalten.

[0030] Der Ausdruck "Bioverfügbarkeit", wie er hierin verwendet wird, bezieht sich auf die systemische Verfügbarkeit (d.h. Blut/Plasma-Spiegel) einer gegebenen Menge an Wirkstoff, die einem Patienten verabreicht wird.

[0031] Es ist nun entdeckt worden, dass die Taxane, die schlechte orale Absorptionsprofile aufweisen, oral an Menschen mit ausreichend systemischer Absorption verabreicht werden können und dass sich eine orale Bioverfügbarkeit erzielen lässt, die Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich aufweist. Tatsächlich haben wir aktuell das Taxan Paclitaxel oral an menschliche Patienten verabreicht, die an Krebs leiden, und haben verifiziert, dass therapeutische Blutspiegel des Paclitaxels in diesen Patienten über längere Zeitspannen erzielt wurden.

[0032] Wir haben in Tierstudien beobachtet, dass bestimmte Mittel wie Cyclosporin A, wenn diese oral unmittelbar nach und/oder vor Wirkstoffen wie Paclitaxel verabreicht werden, die Absorption letzterer Wirkstoffe aus dem Darm in einem unerwarteten und überraschenden Ausmaß steigern, was zur Erzielung therapeutischer Spiegel führt. Es ist jedoch überhaupt nicht klar, dass diese beobachteten Ergebnisse auf der Suppression der P-Glykoproteinpumpe beruhen.

[0033] Es wird betont, dass die vorliegende Erfindung nicht auf die Verwendung jeglicher spezieller, die orale Bioverfügbarkeit fördernder Mittel für die Coverabreichung mit einem oralen Taxan eingeschränkt ist, um das letztere für menschliche Patienten bioverfügbar zu machen. Die Erfindung liegt breit in der oralen Verabreichung von Taxanen an menschliche Patienten und ist nicht auf spezielle Enhancer, Dosisbereiche oder Regime oder die Verwendung spezieller biologischer Mechanismen oder pharmazeutischer Techniken eingeschränkt, um die Taxane für die orale Verabreichung an Menschen verfügbar zu machen.

[0034] Die bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens, das sich auf die Erfindung der oralen Verabreichung von Paclitaxel, seiner Derivate, Analoga und Prodrugs und von anderen Taxanen an den Menschen bezieht, umfasst die orale Verabreichung eines oral die Absorption oder Bioverfügbarkeit fördernden Mittels an einen menschlichen Patienten zusammen mit oder vor oder sowohl zusammen als auch vor der oralen Verabreichung, um die Quantität der Absorption des intakten Zielmittels in den Blutstrom zu erhöhen.

[0035] Die oral verabreichten fördernden Mittel, die bei der Umsetzung der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung in die Praxis verwendet werden können, schließen ein, sind jedoch nicht eingeschränkt auf die folgenden:

Cyclosporine, eingeschlossen Cyclosporine A-Z, jedoch insbesondere Cyclosporin A (Cyclosporin), Cyclosporin F, Cyclosporin D, Dihydrocyclosporin A, Dihydrocyclosporin C, Acetylcyclosporin A, PSC-833, SDZ-NIM 811 (SDZ-NIM 811 ist das (Me-Ile-4-)Cyclosporin, ein antivirales, nicht immunsuppressives Cyclosporin.)(beide von der Sandoz Pharmaceutical Corp.). Die Strukturen der Cyclosporine A-Z sind in der unten stehenden Tabelle 1 beschrieben.

[0036] Die Klasse oral verabreichter therapeutischer Zielmittel, deren orale Absorption durch die fördernden Mittel gesteigert wird, umfasst, ist jedoch nicht eingeschränkt auf die folgenden: Paclitaxel, andere Taxane, Docetaxel und Derivate und Prodrugs aller vorgenannten, insbesondere deren

2'-MPM-Salzen und anderen 2'-Methylpyridiniumsalzen.

TABELLE 1 Cyclosporine A-Z

Cyclosporin	Aminosäuren										
	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	Desoxy-Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyG	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyH	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	Desoxy-Mebmt	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyL	Bmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyM	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyN	Mebmt	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyO	MeLeu	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyP	Bmt	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyQ	Mebmt	Abu	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyR	Mebmt	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyS	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	MeAminoacetyl acid	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

[0037] Bei dem Cyclosporin handelt es sich um eine Gruppe nichtpolarer cyclischer Oligopeptide (von denen einige immunsuppressive Wirkung haben), die von der Genus *Topocladium*, einschließlich beispielsweise *Topocladium inflatum* Gams (früher als *Trichodermapolysporum* bezeichnet), *Topocladium terricola* und anderen Fungi imperfecti erzeugt werden. Die Hauptkomponente Cyclosporin A (Cyclosporin oder CsA) ist zusammen mit zahlreichen anderen geringeren Metaboliten, beispielsweise Cyclosporin B-Z, identifiziert worden, von denen einige wesentlich geringere immunsuppressive Wirkung aufweisen als Cyclosporin A. Eine Anzahl synthetischer und halbsynthetischer Analoga sind ebenfalls hergestellt worden (siehe allgemein Jegerov et al, *Phytochemistry*, 38:403-407 (1995)). Die vorliegende Erfindung umfasst natürliche, halbsynthetische und synthetische Analoga der Cyclosporine.

[0038] Die Cyclosporine sind neutrale, lipophile, cyclische Undecapeptide mit Molekulargewichten von etwa 1200. Sie werden intravenös oder oral als Immunsuppressiva verwendet, hauptsächlich für die Organtransplantation und bestimmte andere Zustände. Die Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin (Cyclosporin A), sind bekannte Inhibitoren der P-Glykoprotein-Effluxpumpe und anderer Transporterpumpen wie auch bestimmter P450 zersetzender Enzyme, bis heute sind jedoch keine wirksamen Regime zur Anwendung dieser Eigenschaften in klinischer Weise bis zum Punkt der klinischen und kommerziellen Machbarkeit oder behördlichen Genehmigung entwickelt worden.

[0039] Eine der überraschenden Entdeckungen der Erfindung besteht darin, dass die Immunsuppression, die

mit bestimmten Cyclosporinen beobachtet wird, nicht unveränderbar mit der Verbesserung der oralen Bioverfügbarkeit von therapeutischen Mitteln verbunden ist. Somit fördert Cyclosporin F die orale Bioverfügbarkeit des Paclitaxels, obwohl es gemäß Berichten in der Literatur keine immunsuppressive Wirkung zeigt (Stewart et al., Transplantation Proceedings, 20:(Supp. 3) 989-992 (1988); Granelli-Piperno et al., Transplantation, 46:535-605 (1988)).

[0040] Eine andere mögliche Erklärung für die beobachtete Steigerung der Bioverfügbarkeit von Paclitaxel besteht darin, dass eine Wechselwirkung auf dem Level der Wirkstoff metabolisierenden Enzyme für Cyclosporin und Paclitaxel vorliegen könnte. Es ist bekannt, dass beide Mittel stark über das Cytochrom-P-450-System (beispielsweise P-450 3A) metabolisiert werden, das auf die Leber und den Dünndarm konzentriert ist. Es ist vorstellbar, dass Cyclosporin, welches zuerst verabreicht wird, diese Enzyme inhibiert hat, so dass das Paclitaxel, das nicht polar und lipophil ist, absorbiert werden könnte. In Abwesenheit dieser lokalen Inhibition würde das Paclitaxel zu stärker polaren Metaboliten metabolisiert, die die Mucosazellen nicht überwinden würden.

[0041] Diese theoretische Inhibition des Darmmetabolismus des Zielmittels könnte geringe oder keine Auswirkung auf die Erhöhung der systemischen Blutspiegel haben, wenn das Zielmittel intravenös verabreicht wird. Darüber hinaus sollten, da die primäre Wirkung des die orale Absorption fördernden Mittels ein lokaler Effekt im Darmlumen sein könnte, Dosen, die subtherapeutisch sind (beispielsweise hinsichtlich der Immunsuppression) zur Erzielung des gewünschten Effekts wirksam sein. Dies ist eine wesentliche Betrachtung in Fällen von fördernden Mitteln wie den Cyclosporinen, die eine starke immunsuppressive Wirkung haben und dann, wenn sie hoch dosiert verabreicht werden, Probleme hinsichtlich der Toxizität aufweisen könnten. Unsere Beobachtung, dass nicht immunsuppressive Cyclosporine wie das Cyclosporin F noch immer als orale Enhancer fungieren können, ist von großer klinischer Bedeutung.

[0042] Es ist wesentlich anzumerken, dass wir, obwohl wir Hypothesen hinsichtlich des Wirkmechanismus, der unserer Erfindung unterliegt, bereitstellen, wir tatsächlich den oder die Mechanismen nicht kennen, die für die überraschenden Ergebnisse verantwortlich sind, die hierin diskutiert werden; und dieses hindert den Fachmann nicht an der Umsetzung der beschriebenen Erfindung. Es mag wohl sein, dass keiner der vorgeschlagenen Mechanismen, einige derselben oder alle eine Rolle in der experimentell und klinisch verifizierten Förderung der Bioverfügbarkeit der Taxane (insbesondere Paclitaxel) spielen.

[0043] Der Dosisbereich des fördernden Mittels, das mit dem Zielmittel gemäß der Erfindung verabreicht wird, beträgt etwa 0,1 bis etwa 20 mg/kg an Körpergewicht des Patienten. Die "Coverabreichung" des fördernden Mittels umfasst die Verabreichung im Wesentlichen simultan mit dem Zielmittel (entweder weniger als 0,5 Stunden vor, weniger als 0,5 Stunden nach oder zusammen), von etwa 0,5 bis etwa 72 Stunden vor der Verabreichung des Zielmittels oder beides, d.h. mit einer oder mehreren Dosen desselben oder eines anderen fördernden Mittels, verabreicht mindestens 0,5 Stunden zuvor, und eine Dosis, verabreicht im Wesentlichen zusammen mit (entweder zusammen mit oder unmittelbar zuvor oder danach) dem Zielmittel. Zusätzlich umfasst die "Coverabreichung" die Verabreichung von mehr als einer Dosis des Zielmittels innerhalb von 72 Stunden nach einer Dosis des fördernden Mittels; in anderen Worten muss das oder die fördernden Mittel nicht noch einmal zuvor oder mit jeder Verabreichung des Zielmittels verabreicht werden, kann aber intermittierend während des Verlaufs der Behandlung verabreicht werden. Der Dosisbereich der oral verabreichten Taxane als Zielmittel wird von Verbindung zu Verbindung schwanken, basierend auf deren therapeutischem Index, den Anforderungen der zu behandelnden Erkrankung, dem Zustand des Individuums usw. Das Verfahren der Erfindung macht es möglich, Paclitaxel oder andere Taxane oral in einem Bereich von etwa 20 mg/m² bis etwa 1000 mg/m² (basierend auf der Oberfläche des Patientenkörpers) oder etwa 2-30 mg/kg (basierend auf dem Körpergewicht des Patienten) als einzelne oder unterteilte (2-3) tägliche Dosen zu verabreichen und die Plasmaspiegel an Paclitaxel in Menschen im Bereich von 50-500 ng/ml für längere Zeitspannen (beispielsweise 8-12 Stunden) nach jeder oralen Dosis zu halten. Diese Spiegel sind mindestens denjenigen vergleichbar, die mit der 96-stündigen IV-Infusions-Taxol-Therapie erzielt werden (die dem Patienten große Unannehmlichkeit, Unbequemlichkeit, einen Verlust an Qualitätszeit, ein Infektionspotenzial etc. verursachen). Darüber hinaus sind diese Paclitaxel-Plasmaspiegel mehr als ausreichend, die gewünschten pharmakologischen Wirkungen des Zielwirkstoffes bereitzustellen, beispielsweise die Inhibition der Tubulin-Seggregation (die bei Spiegeln von etwa 0,1 µM oder etwa 85 ng/ml auftritt) und die Inhibition der Proteinisoprenylierung (die bei Spiegeln von etwa 0,03 µM oder 25 ng/ml auftritt), die direkt mit dessen Antitumorwirkungen in Beziehung steht, indem Onkogenfunktionen oder andere; signaltransduzierende Proteine inhibiert werden, die eine zentrale Rolle in der Steuerung des Zellwachstums spielen.

[0044] Bevorzugte orale Dosismengen für Paclitaxel und andere Taxane, die gemäß der Erfindung verabreicht werden, betragen etwa 50-200 mg/m² oder etwa 2-6 mg/kg.

[0045] Es kann in einigen Fällen geeignet sein, dem Patienten eine höhere anfängliche Dosis des Zielmittels zu verabreichen, um Spitzenblutlevel zu erzielen, gefolgt von niedrigeren Erhaltungsdosen.

[0046] Zwei oder mehr verschiedene fördernde Mittel und/oder zwei oder mehr verschiedene Zielmittel können zusammen, alternierend oder in Intervallen in allen verschiedenen Aspekten des Verfahrens der Erfindung verabreicht werden.

[0047] Die vorliegende Erfindung umfasst auch Verfahren zur Behandlung menschlicher Patienten, die an Krebs, Tumoren, Kaposi-Sarkom, bösartigen Erkrankungen, unkontrollierten Gewebe- oder Zellproliferationen nach Gewebsverletzungen oder jeder anderen Erkrankung leiden, die auf Paclitaxel, Taxane, Docetaxel und/oder Prodrugs und Derivaten der Vorgenannten ansprechen, wie Paclitaxel-2'-MPM und Docetaxel-2'-MPM, wobei die oral verabreichten Dosisformen eines oder mehrere dieser Mittel enthalten. Unter den Krebsarten, die besonders effektiv mit oralem Paclitaxel, Docetaxel, anderen Taxanen und deren Prodrugs und Derivaten behandelt werden können, sind das hepatozelluläre Karzinom und Lebermetastasen, Krebsarten des Gastrointestinaltrakts, der Bauchspeicheldrüse, der Prostata und der Lunge sowie das Kaposi-Sarkom. Beispiele von nicht krebsartigen Erkrankungszuständen, die effektiv mit diesen aktiven Mitteln, oral verabreicht gemäß der vorliegenden Erfindung, behandelt werden können, sind die unkontrollierte Gewebe- oder zelluläre Proliferation nach Gewebeerkrankungen, die polycystische Nierenerkrankung, entzündliche Erkrankungen (beispielsweise Arthritis) und Malaria, eingeschlossen Chloroquin- und Pyrimethamin-resistente Malariaparasiten (Pouvelle et al., J. Clin. Invest., 44:413-417, 1994).

[0048] Die Antitumormittel, die bislang an menschliche Patienten nur parenteral verabreicht wurden, können nun gemäß der Erfindung an Menschen über den oralen Weg mit ausreichender Bioverfügbarkeit verabreicht werden, um pharmakologisch aktive Blutkonzentrationen bereitzustellen, die besonders bei der Behandlung von Patienten mit primären Tumoren und Metastasen wirksam sein werden. Die aktiven Bestandteile werden die Darmwandungen als Ergebnis der vorgehenden und/oder gleichzeitigen Verabreichung der Cyclosporine als fördernde Mittel penetrieren und werden von der portalen Zirkulation schnell aufgenommen, was für höhere lokale Anfangskonzentrationen der Chemotherapeutika in der Leber (eine höhere lokale Konzentration als diejenige, die gegenwärtig mit IV-Infusionstherapie erzielt wird) als in der allgemeinen systemischen Zirkulation oder in den meisten anderen Organen in einem und sieben Tagen erzielt werden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die höheren Spiegel an Paclitaxel in der Leber nach oraler Verabreichung sich nicht in gesteigerten Plasmaleveln spiegeln müssen, und zwar auf Grund der starken Einwirkung der Leber beim ersten Durchtritt (high first pass effect). Das Verfahren der Erfindung ist durch selektive Erzeugung hoher Blutkonzentrationen an Antitumormitteln insbesondere bei der Behandlung von Leberkrebsen (beispielsweise dem hepatozellulären Karzinom und Lebermetastasen), Gastrointestinalkrebsen (beispielsweise Kolon, rektal) und Lungenkrebsen wertvoll.

[0049] Die Plasmaspiegel des aktiven Zielmittels, das oral mit den geeigneten fördernden Mitteln, wie von der vorliegenden Erfindung bereitgestellt, verabreicht wird, sind bemerkenswert und überraschend ähnlich zu denjenigen, die bei IV-Verabreichung beobachtet werden. Eine Serie von Untersuchungen mit Versuchstieren hat gezeigt, dass Gleichgewichtspasmaspiegel an Paclitaxel bei oraler Verabreichung mit Cyclosporin A am dritten Tag der Behandlung erzielt wurden. Die Spiegel des Zielmittels, die bei Gleichgewicht erzielt wurden, waren denjenigen vergleichbar, die im Patienten über eine 96-stündige IV-Infusion von Paclitaxel erzielt wurden. Eine 27%ige Ansprechrate fand sich in Taxan nicht ansprechenden Patienten mit metastatischem Brustkrebs, behandelt mit einer kontinuierlichen 96-stündigen Infusion alle drei Wochen (Seidman et al., J. Clin. Oncol., 14:1877, 1996). Es wird angenommen, dass ähnliche Ergebnisse mit den Behandlungsverfahren der vorliegenden Erfindung erzielt werden können, ohne jedoch die Unannehmlichkeit, das Unbehagen und das Risiko längerer IV-Infusionen.

[0050] Die in den [Fig. 1-Fig. 4](#) dargestellten Daten sind insbesondere bemerkenswert und überraschend. Wie genauer in den unten dargestellten Beispielen beschrieben, wurden die in [Fig. 1](#) dargestellten Daten in Untersuchungen der Paclitaxel-Verabreichung an Ratten generiert, stellen jedoch die in [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) dargestellten Daten tatsächliche Konzentrationsspiegel an Paclitaxel über die Zeit im Plasma zweier menschlicher Patienten dar, denen Paclitaxel oral in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung verabreicht wurde, d.h. bei Verabreichung eines oralen Cyclosporins als förderndem Mittel. Die Human-Daten sind bemerkenswert nicht nur deshalb, weil sie erstmals in dem in der Literatur zu findenden Ausmaß reflektieren, dass Paclitaxel oral an Menschen, die einer Paclitaxel-Therapie bedürfen, verabreicht wurde, sondern auch deshalb, weil Plasmakonzentrationen im therapeutischen Level erzielt wurden und über eine Zeitspanne von etwa 24 Stunden gehalten wurden; tatsächlich waren die Wirkstofflevel, die im Plasma der menschlichen Patienten zu sehen waren, den Leveln vergleichbar, die bei IV-Verabreichung erzielt werden, und die verwendeten Verfahren

hatten keine schwerwiegenden lokalen oder systemischen Nebenwirkungen.

[0051] Neben den Tiertestdaten (Ratte), die in den folgenden Beispielen berichtet werden und die in den [Fig. 1](#) und [Fig. 4](#) dargestellt sind, haben wir eine extensive Serie an Untersuchungen in Ratten durchgeführt, and die Paclitaxel und andere Taxane oral zusammen mit Cyclosporin A oder anderen, die Bioverfügbarkeit fördernden Cyclosporinen C, D, F und G verabreicht wurden; die Ergebnisse dieser Studien sind in der parallel anhängigen Patentanmeldung der Serien-Nr. 08/733,142 dargestellt und veranschaulicht. Darüber hinaus wurden die Wirkungen der oralen Verabreichung von Taxanen, insbesondere Paclitaxel an Tiere zusammen mit oralen Dosen an Cyclosporinen in der Stammanmeldung mit der Verabreichung derselben Zielmittel alleine über intravenöse und orale Wege verglichen, wie auch die Verabreichung anderer möglicher, jedoch weniger wirksamer die Bioverfügbarkeit fördernder Mittel zusammen mit den Zielwirkstoffen.

[0052] Es wurde nun gezeigt, dass das pharmakokinetische Profil der Ratte von Paclitaxel, verabreicht mit oralem Cyclosporin A, dem Profil in menschlichen Patienten, welche dasselbe Regime erhalten, recht vergleichbar ist. Tatsächlich zeigt [Fig. 4](#) übereinander gelegt in derselben Auftragung die Plasmakonzentrationskurven für Paclitaxel über einen Zeitraum von 24 Stunden nach oraler Coverabreichung von zwei Dosen an Enhancer (Cyclosporin A) im Abstand von einer Stunde mit oralem Paclitaxel, verabreicht nach der zweiten Dosis des Enhancers, wobei die Daten abgeleitet sind von der in [Fig. 1](#) dargestellten 24-Stunden-Studie an Ratten und den Studien an menschlichen Patienten, wie sie in den [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) dargestellt sind. Es ist zu beobachten, dass die drei Kurven in der Auftragung in [Fig. 4](#) (eine an Ratte und zwei vom Menschen) eine sehr ähnliche Konfiguration zeigen, was darauf hinweist, dass die Ergebnisse in Menschen die Tiertestergebnisse bestätigen.

[0053] Die gegenwärtige Anmeldung vermindert die Bedeutung und Relevanz der in Ratten erhaltenen Daten nicht und lenkt auch von diesen nicht ab. Die Ratte ist ein akzeptiertes Modell zur Bewertung der Pharmakokinetik und Absorptionsprofile chemotherapeutischer Mittel. Auf Grund der bekannten Spezies-zu-Spezies-Variationen kann jedoch kein Arzt oder Mediziner Paclitaxel oder andere Taxane oral an Menschen im Vertrauen nur auf Tierdaten verabreichen, ohne jegliche menschliche klinische Erfahrung. Wir haben, im Gegensatz zum herkömmlichen Wissen im Stand der Technik, ein Verfahren gelehrt und tatsächlich bereitgestellt, durch das Taxane oral sicher und effektiv an Menschen verabreicht werden können. Vom Standpunkt des Arztes aus gesehen, ist die vorliegende Erfindung eine riesige Verbesserung über den Stand der Technik und lehrt, dass die pharmakologischen Eigenschaften eines Taxans wie Paclitaxel in der klinischen Praxis ohne die Erfordernisse für intravenöse Katheter und ohne in einem Hospital oder einer Chemotherapiekllinik verbrachte Zeit genutzt werden können, ohne die begleitenden Ausgaben, Unannehmlichkeiten und Risiken der Infektion für den Patienten und sogar ohne Vormedikation zur Vermeidung der Hypersensitivität oder allergischer Reaktionen und mögliche Nebenwirkungen der Vormedikationen selbst.

[0054] Die oralen Dosisformen der Zielmittel, deren Bioverfügbarkeit durch die Coverabreichung der fördernden Mittel gesteigert wird, können in Form herkömmlicher Tabletten, Kapseln (Weichgel oder Hartgel), Caplets, Gencaps, Pillen, Flüssigkeiten (beispielsweise Lösungen, Suspensionen oder Elixiere), Pulver, Lutschtabletten, mikronisierten Partikeln oder osmotischen Übermittlungssystemen und jeder anderen oralen Dosisform vorliegen, die in der Pharmazie bekannt ist. Die flüssigen Zubereitungen können beispielsweise Paclitaxel oder ein anderes Taxan in einem Träger enthalten, umfassend CREMOPHOR EL oder ein anderes polyethoxyliertes Rizinusöl, Alkohol und/oder ein polyethoxyliertes Sorbitanmonooleat (beispielsweise TWEEN® 80, ICI Americas, Inc.) mit oder ohne Geschmacksstoffe. Jede Dosisform umfasst eine wirksame Menge an Taxan als Zielmittel und pharmazeutisch inerte Bestandteile, beispielsweise herkömmliche Hilfsstoffe, Träger, Füllstoffe, Bindemittel, Sprengmittel, Lösungsmittel, Solubilisierungsmittel, Süßungsmittel, Farbstoffe und andere inaktive Bestandteile, die regelmäßig in pharmazeutischen Dosisformen zur oralen Verabreichung enthalten sind. Viele solcher Dosisformen und oralen Träger sind, unmittelbar nach der Auflistung der inaktiven Bestandteile für diese, beschrieben in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Auflage (1985).

[0055] Die genauen Mengen jeder der Zielwirkstoffe in den oralen Dosisformen werden vom Alter, Gewicht, der Erkrankung und dem Zustand des Patienten abhängen. Beispielsweise können Paclitaxel- oder Dosisformen anderer Taxane ausreichende Mengen des Zielwirkstoffes enthalten, um eine tägliche Dosis von etwa 20-1000 mg/m² (basierend auf der Körperoberfläche des Patienten) oder etwa 2-30 mg/kg (basierend auf dem Körpergewicht des Patienten) als einzelne oder zerteilte (2-3) Tagesdosen bereitzustellen. Bevorzugte Dosismengen betragen etwa 50-200 mg/m² oder etwa 2-6 mg/kg.

[0056] Dosierungspläne für die Behandlungsverfahren, die sich auf die vorliegende Erfindung beziehen, beispielsweise die Behandlung von Paclitaxel responsiver Erkrankung mit oralen Paclitaxel-Dosisformen, cover-

abreicht mit fördernden Mitteln, können gleichermaßen angepasst werden, um die Eigenschaften des Patienten und den Erkrankungszustand zu berücksichtigen. Bevorzugte Dosierungspläne zur Verabreichung von oralem Paclitaxel sind (a) die tägliche Verabreichung an einen bedürftigen Patienten von 1-3 gleich verteilten Dosen, die etwa 20-1000 mg/m² (basierend auf der Körperoberfläche) und vorzugsweise 50-200 mg/m² bereitstellen, wobei die tägliche Verabreichung für ein 1-4 aufeinanderfolgende Tage jeweils 2-3 Wochen lang fortgesetzt wird, oder (b) die Verabreichung für etwa einen Tag pro Woche. Ersterer Plan ist der Verwendung einer 96-stündigen Paclitaxelinfusion alle 2-3 Wochen vergleichbar, die von einigen als ein bevorzugtes IV-Behandlungsregime betrachtet wird.

[0057] Die orale Verabreichung von Taxanen gemäß der Erfindung kann tatsächlich die toxischen Nebenwirkungen in vielen Fällen im Vergleich mit der herkömmlich verwendeten IV-Therapie verringern. Statt eine plötzliche und schnelle hohe Blutkonzentration zu erzeugen, wie dies üblicherweise bei IV-Infusionen der Fall ist, stellt die Absorption des aktiven Mittels durch die Darmwandung (gefördert vom fördernden Mittel) ein stärker graduelles Erscheinen in den Blutspiegeln und eine stabile Gleichgewichtserhaltung dieser Spiegel bei oder in der Nähe des idealen Bereichs für eine lange Zeitspanne zur Verfügung.

[0058] Nach einem anderen Aspekt der Erfindung werden orale Kombinationsdosisformen bereitgestellt, die festgelegte Mengen mindestens eines fördernden Mittels und mindestens eines Zielmittels enthalten. Beispiele solcher Dosisformen können bestehen aus Tabellen, Kapseln, Caplets, Gelcaps, Pillen, Flüssigkeiten, Lutschtabletten und jeder anderen herkömmlichen oralen Dosisform, enthaltend als aktive Bestandteile eine effektiv die orale Bioverfügbarkeit fördernde Menge eines Antitumor- oder antineoplastischen Mittels, wie auch geeignete inaktive Bestandteile. Ein solches Kombinationsprodukt umfasst von etwa 0,1 bis etwa 20 mg/kg eines oder mehrerer von Cyclosporin A, D, C, F und G, Dihydrocyclosporin A, Dihydrocyclosporin C und Acetylcyclosporin A zusammen mit etwa 20 bis etwa 1000 mg/m² (basierend auf der mittleren Körperoberfläche des Patienten) und vorzugsweise etwa 50-200 mg/m² an Paclitaxel, Docetaxel, anderen Taxanen oder Paclitaxel- oder Docetaxelderivaten wie Paclitaxel-2'-MPM oder Docetaxel-2'-MPM.

[0059] Die Coverabreichung von fördernden Mitteln mit den Zielwirkstoffen fördert nicht nur die orale Bioverfügbarkeit dieser Mittel, sondern ermöglicht außerdem deren Verwendung bei der Behandlung von Tumoren an stark von MDR geschützten Stellen, beispielsweise den Hoden und dem Hirn. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Übermittlung von Antitumorwirkstoffen an Tumorstellen, die von MDR geschützt sind, und zwar über die orale Coverabreichung von fördernden Mitteln und Antitumormitteln, was es möglich macht, Hirntumore wie das Glioblastoma multiforme zu behandeln.

[0060] Andere Vorzüge der vorliegenden Erfindung liegen auf dem Gebiet der Sicherheit. Auf Grund seiner physikochemischen Eigenschaften muss Paclitaxel in einer Cremophor/Ethanol-Mischung solubilisiert werden und dieser Träger kann für mindestens einige der Reaktionen vom allergischen Typ verantwortlich sein, die bei Patienten auf Paclitaxel-Therapie auftreten. Andere Solubilisierungsmittel sind verwendet worden, keines hat sich jedoch als ebenso geeignet wie Cremophor/Ethanol erwiesen. Paclitaxel muss den Patienten langsam verabreicht werden, wobei das medizinische Personal konstant auf schwere Hypersensitivitätsreaktionen überwachen muss. Für intravenöse Standardregime sind Vormedikationsbehandlungen von H-1- und H-2-Blockern mit Steroiden im Allgemeinen erforderlich. Sogar dann, wenn die Cremophor/Ethanol-Solubilisierung nicht verwendet wird, können die intravenösen Taxane jedoch nach intravenöser Verwendung noch immer schwere Reaktionen hervorbringen. So wird die Docetaxel-Verabreichung mit der Anasarca und anderen Reaktionen assoziiert. Therapien mit dem Potenzial, den Bedarf an Vormedikationen in diesen Umständen zu eliminieren oder zu verringern, wären klinisch sehr wertvoll.

[0061] Die vorliegende Erfindung betrifft in einer ihrer Ausführungsformen ein Verfahren zur Verhinderung oder Reduktion der Hypersensitivität und von allergischen Reaktionen bei menschlichen Patienten, welche eine Taxan-Therapie erhalten. Das Verfahren umfasst die orale Verabreichung des Taxans an den Patienten. Die orale Verabreichung über das hier offenbarte Verfahren bewirkt viel weniger wahrscheinlich als die intravenöse Therapie derartige nachteilige Reaktionen. Tatsächlich haben sich Paclitaxel an menschliche Patienten (siehe Beispiele 3 und 4) ohne Vormedikation (d.h. mit H-1- oder H-2-Blockern oder Steroiden) verabreicht und haben, obwohl therapeutische Zirkulationslevel erzielt wurden, keine Hypersensitivitätsreaktionen beobachtet.

[0062] Darüber hinaus ist die Verwendung von Paclitaxel mit einer Vielzahl von Toxizitäten und Nebenwirkungen verbunden. Zwei der am meisten anmerkwürdigen Toxizitäten sind die Neutropenie und die Neuropathie. Eine Vielzahl klinischer Daten haben gezeigt, dass es wünschenswert wäre, die zirkulierenden Plasmakonzentrationen in einem bestimmten "Fenster" zu halten, um die Antitumoraktivität zu maximieren und die Nebenwir-

kungen, insbesondere die Neutropenie, zu minimieren. Für viele Tumortypen wird angenommen, dass die geringfügige, jedoch lang andauernde Exposition von Tumorzellen im Körper zu besseren klinischen Ergebnissen führt. Somit sollten erwartungsgemäß Plasmalevel von etwa 0,03 µM die Proteinisoprenylierung von Krebszellen inhibieren und sollten Level von etwa 0,1 µM erwartungsgemäß das Auseinanderfallen bzw. die Seggregation von Mikrotubulie blockieren. Es gibt klinische Daten, welche zeigen, dass die konstante intravenöse Verabreichung über zahlreiche Tage zur Erzielung eines "Fensters" von etwa 0,05 bis 0,1 µM in der Zirkulation die Toxizitäten minimieren kann und Tumorregressionen verursachen kann, manchmal sogar bei Patienten, deren Tumore nicht auf 3-stündige Infusionsregime ansprechen. Die gegenwärtig zugelassenen 3-stündigen Infusionsregime mit Paclitaxel erzielen Spitzenplasmakonzentrationen, die diese Level weit übersteigen.

[0063] Die vorliegende Erfindung macht es außerdem möglich, Paclitaxel in vergleichsweise wenig häufigen täglichen Dosen (beispielsweise etwa zweimal pro Tag) und nach Plänen zu verabreichen, die ansonsten mit der intravenösen Route nicht möglich oder unpraktisch wären. Die Verwendung des Förderers (beispielsweise Cyclosporin A) fördert die orale Absorption des Paclitaxels für die erste Dosis und, wenn eine zweite Paclitaxeldosis später am Tag gegeben werden soll, braucht die Verwendung zusätzlichen Cyclosporins A nicht einmal notwendig zu sein. Somit könnte das Paclitaxel intermittierend als Einzeldosis nach einem festgelegten Plan (wöchentlich, zwei-wöchentlich etc.) oder chronisch über eine Periode aufeinanderfolgender Tage (beispielsweise 4 Tage) alle 2-4 Wochen verabreicht werden, mit dem Ziel, die Spiegel in einem sicheren und wirksamen "Fenster" zu halten.

[0064] Die folgenden Beispiele veranschaulichen verschiedene Aspekte der Erfindung und belegen die unterwarteten, sehr substanziellen Steigerungen der oralen Absorption von Paclitaxel, die erzielt werden. Diese Beispiele sollen jedoch die Erfindung in keinster Weise einschränken oder speziell Förder- oder Zielmittel, Dosisbereiche, Testprozeduren oder andere Parameter beschreiben, die ausschließlich zur Umsetzung der Erfindung in die Praxis angewandt werden müssen.

BEISPIEL 1 (Bezugsbeispiel)

[0065] Sechs (6) gesunde Sprague-Dawley-Ratten, die alle 225-275 g wogen und etwa 6-8 Wochen alt waren, erhielten eine einzelne orale Dosis an Paclitaxel von 9 mg/kg. Blutproben wurden aus der Schwanzvene jeder Ratte 0,5, 1, 2, 3, 4 und 6 Stunden nach der Paclitaxeldosis gesammelt. Die einzelnen Proben wurden zentrifugiert und das Serum abgetrennt. Für jedes Zeitintervall wurden die sechs Proben vereint, um eine einzelne repräsentative Probe zu ergeben. Alle Proben wurden auf ungeändertes Paclitaxel mittels LC/MS mit einem Quantifizierungslimit von 50 pg/ml getestet.

[0066] Die Ergebnisse der Studie sind grafisch in der unteren Kurve der [Fig. 1](#) illustriert, die anzeigt, dass die Bioverfügbarkeit des oral verabreichten Paclitaxels in Serum weniger als 1 % betrug.

BEISPIEL 2 (Bezugsbeispiel)

[0067] Zehn (10) gesunde Sprague-Dawley-Ratten mit denselben Eigenschaften, wie denjenigen, die in der in Beispiel 1 beschriebenen Studie verwendet wurden, wurden mit 5 mg/kg an oralem Cyclosporin A behandelt, gefolgt eine Stunde später von einer weiteren Dosis von 5 mg/kg an oralem Cyclosporin A und 9 mg/kg an oralem Paclitaxel.

[0068] Blutproben wurden aus der Schwanzvene jeder Ratte 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach Verabreichung des Paclitaxels entnommen. Nach geeigneter Behandlung der Proben und der Erzeugung einer vereinigten Probe für die Gruppe wurde das Plasma jeder Probe auf ungeändertes Paclitaxel getestet.

[0069] Die Ergebnisse dieser Studie sind grafisch in der oberen Kurve der [Fig. 1](#) illustriert. Es ist zu beobachten, dass die Plasmaspiegel des Paclitaxels in dieser Gruppe von Tieren während der ersten sechs Stunden um ein Mehrfaches höher waren als diejenigen in den Ratten aus Beispiel 1, die nur Paclitaxel erhielten, dass Spiegel am oder über dem angestrebten therapeutischen Level für acht (8) Stunden nach Dosierung erhalten wurden und dass signifikante Plasmaspiegel über den Zeitraum von 24 Stunden erhalten blieben.

BEISPIEL 3

[0070] Ein 71 Jahre alter Mann mit Prostatakrebs für drei Jahre stimmt dem Erhalt einer oralen Dosis von Paclitaxel und einem Förderer in Form von Cyclosporin A zu. Seine Körperoberfläche beträgt 2,04 m² und sein Gewicht betrug in etwa 84 kg. Nach Fasten über Nacht erhielt er zwei orale Dosen an Cyclosporin A (Sandim-

mun 5 mg/kg) im Abstand von einer Stunde. Genau nach der zweiten Dosis trank der Patient eine Lösungsdosis auf Basis von Cremophor/Alkohol von Paclitaxel, enthaltend 180 mg, gelöst in 120 ml 0,5 % Dextrose in Wasser, d.h. etwa 2,0 mg/kg Körpergewicht oder 90 mg/m² an Körperfläche. Standardvormedikationen, die man für die kurz dauernden Infusionen an Taxanen nutzen würde, wurden nicht verabreicht. Nach Trinken der Lösung bemerkte der Patient, dass der Geschmack unangenehm war. Für wenige Stunden hatte er außerdem einige weiche Stühle. Er berichtete auch über ein gewisses Maß an Erröten einige Stunden nach der Dosierung, das mit dem zeitweisen Versagen seiner gegen Bluthochdruck verabreichten Medikation in Verbindung stehen mochte. Sein klinischer Verlauf war ansonsten nicht bemerkenswert.

[0071] Plasmaproben wurden in häufigen Intervallen nach Verabreichung des Paclitaxels erhalten und wurden mittels LC/MS/MS analysiert. Die Plasmaspiegelergebnisse über die Zeit sind in [Fig. 2](#) gezeigt. Die Spitze wurde etwa 4 Stunden nach Dosierung erreicht und Spiegel über 0,07 µM wurden zwischen etwa einer und fünf Stunden erzielt. Spiegel, die denjenigen vergleichbar sind, die sich in Brustkrebspatienten finden, welche eine 96-stündige intravenöse Infusion von Paclitaxel (0,05 µM) erhalten, lagen für etwa 10-12 Stunden vor (Seidman et al., J. Clin., Onocl., 14:1877, 1996).

BEISPIEL 4

[0072] Ein 75 Jahre alter Mann mit Prostatakrebs für mehrere Jahre erhielt eine orale Dosis an Paclitaxel und Cyclosporin A. Seine Körperoberfläche betrug 1,82 m² und sein Gewicht betrug etwa 72 kg. Nach Fasten über Nacht erhielt er dasselbe Regime an Cyclosporin A (Sandimmun 5 mg/kg) und orales Paclitaxel (180 mg) wie der Patient in Beispiel 1, was etwa 2,5 mg/kg oder etwa 100 mg/m² Paclitaxel für diesen Patienten entsprach. Wiederum wurden keine Standardvormedikationen, wie man für die kurzzeitigen Infusionen von Taxanen verwenden würde, verabreicht. Nach Trinken der Lösung bemerkte der Patient, dass der Geschmack unangenehm war. Er hatte einige weiche Stühle für einige Stunden. Er zeigte auch einen moderaten Rückgang des Blutdrucks nach der Dosierung, was mit einer seinem nüchternen Zustand und den Blutentnahmen in Beziehungen stehenden vasovagalen Reaktion verbunden sein könnte. Als Vorsichtsmaßnahme erhielt der Patient etwa 100 ml Kochsalz intravenös. Nach dem Mittagessen fühlte er sich sehr viel besser und der restliche Verlauf seines Klinikaufenthaltes war ansonsten nicht bemerkenswert.

[0073] Die Plasmaproben wurden in häufigen Intervallen nach Verabreichung des Paclitaxels entnommen und mittels LC/MS/MS getestet. Die Plasmaspiegelergebnisse über die Zeit sind in [Fig. 3](#) gezeigt. Der Spitzenlevel betrug nahezu 0,3 µM und trat 4 Stunden nach Dosierung auf. Spiegel oberhalb von 0,07 µM wurden zwischen etwa einer und zehn Stunden erzielt. Spiegel, welche denjenigen vergleichbar sind, die sich in Brustkrebspatienten finden, welche eine 96-stündige intravenöse Infusion von Paclitaxel erhalten, lagen für etwa 12-15 Stunden vor.

[0074] Wie zuvor angemerkt, stellt [Fig. 4](#) eine Überlagerung der Paclitaxel-Konzentrationsspiegel dar, die über die Zeit in Ratten (obere Kurve aus [Fig. 1](#)) und in Menschen (Kurven aus [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#)) ermittelt wurden, denen oral Paclitaxel nach zwei Dosen oralen Cyclosporins im Abstand von einer Stunde gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht worden waren. Es ist zu beobachten, dass die in Menschen erzielten Konzentrationsspiegel nicht nur die Wirksamkeit der vorliegenden Erfindung beim oralen Bioverfügbarmachen von Paclitaxel zum ersten Mal bestätigen, sondern dass sie die im Rattenmodell erzielten Konzentrationsspiegel übersteigen. Diese Ergebnisse sind unerwartet und überraschend; bis wir die klinische Wirksamkeit des fraglichen Verfahrens an Menschen belegt hatten, konnte dies nicht auf Basis jeglicher vorhergehender Offenbarungen bezüglich der Cyclosporine oder anderer möglicher fördernder Mittel oder hinsichtlich des Paclitaxels, seiner Derivate, Analoga und Prodrugs oder anderer Taxane vorhergesagt werden.

[0075] Es ist somit gezeigt worden, dass Verfahren bereitgestellt werden, welche die verschiedenen Aufgaben der Erfindung erzielen und die gut daran angepasst sind, die Bedingungen der praktischen Anwendung zu erfüllen.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Taxans und eines oral die Bioverfügbarkeit fördernden Mittels für die Herstellung eines Medikaments zur oralen Coverabreichung des Taxans und des oral die Bioverfügbarkeit fördernden Mittels an einen Patienten, um den Patienten mit der Taxan-Therapie zur Behandlung einer auf Taxan ansprechenden Erkrankung zu versorgen, worin es sich bei dem Patienten um einen Menschen handelt, an den zuvor keine Medikamente zur Verhinderung der Hypersensitivität oder von allergischen Reaktionen gegen die Taxan-Therapie verabreicht worden sind.

2. Verwendung, wie in Anspruch 1 beansprucht, worin das Taxan zur oralen Verabreichung an den Patienten in einer flüssigen Zubereitung vorliegt, welche das Taxan in einem Träger umfasst, umfassend CREMOPHOR EL oder ein anderes polyethoxyliertes Castoröl, einen Alkohol und/oder ein polyethoxyliertes Sorbitanmonooleat.
3. Verwendung, wie in Anspruch 2 beansprucht, worin der Träger einen Alkohol umfasst.
4. Verwendung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, worin das Taxan Paclitaxel ist.
5. Verwendung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 beansprucht, worin das Taxan Docetaxel ist.
6. Verwendung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 beansprucht, worin das oral die Bioverfügbarkeit fördernde Mittel ausgewählt ist unter den Cyclosporinen A bis Z, (Me-Ile-4)-Cyclosporin, Dihydrocyclosporin A, Dihydrocyclosporin C und Acetylcyclosporin A.
7. Verwendung, wie in Anspruch 6 beansprucht, worin das oral die Bioverfügbarkeit fördernde Mittel Cyclosporin A ist.
8. Verwendung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 beansprucht, worin das Taxan und das oral die Bioverfügbarkeit fördernde Mittel für die Verabreichung in getrennten oralen Dosisformen sind.
9. Verwendung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 8 beansprucht, worin die auf Taxan ansprechende Erkrankung ausgewählt ist unter Krebs, Tumoren, Kaposi Sarkom, bösartigen Geschwulsten, unkontrollierter Gewebe- oder zellulärer Proliferation sekundär zu Gewebsverletzungen, der polyzystischen Nierenerkrankung und Malaria.
10. Verwendung, wie in Anspruch 9 beansprucht, worin die auf Taxan ansprechende Erkrankung ausgewählt ist unter Leberkrebs, gastrointestinalem Krebs und Lungenkrebs.
11. Verwendung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 10 beansprucht, worin die Medikamente zur Verhinderung der Hypersensitivität oder allergischer Reaktion auf die Taxan-Therapie einen H-1- oder H-2-Blocker oder Steroide umfassen.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

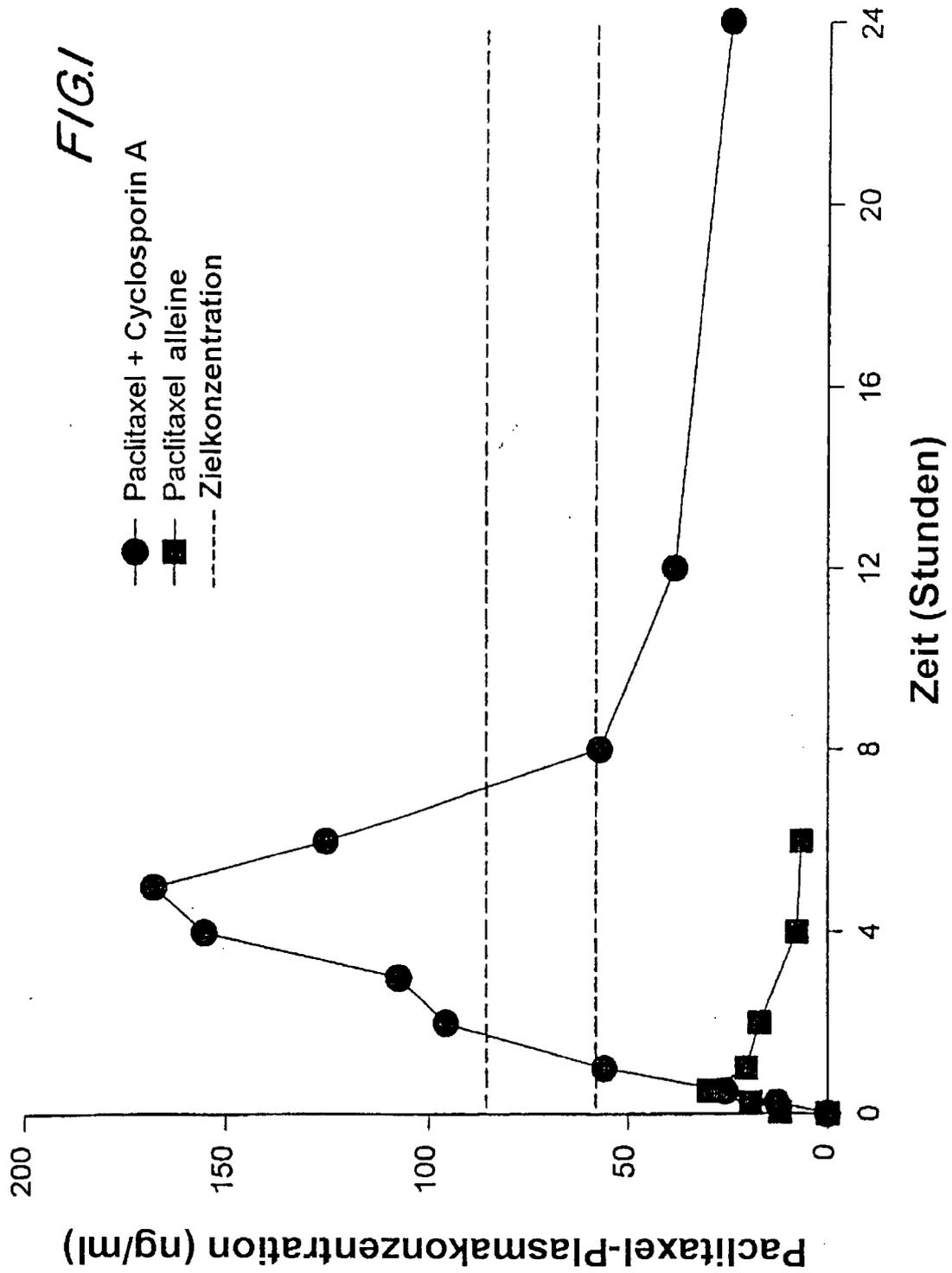


FIG. 2

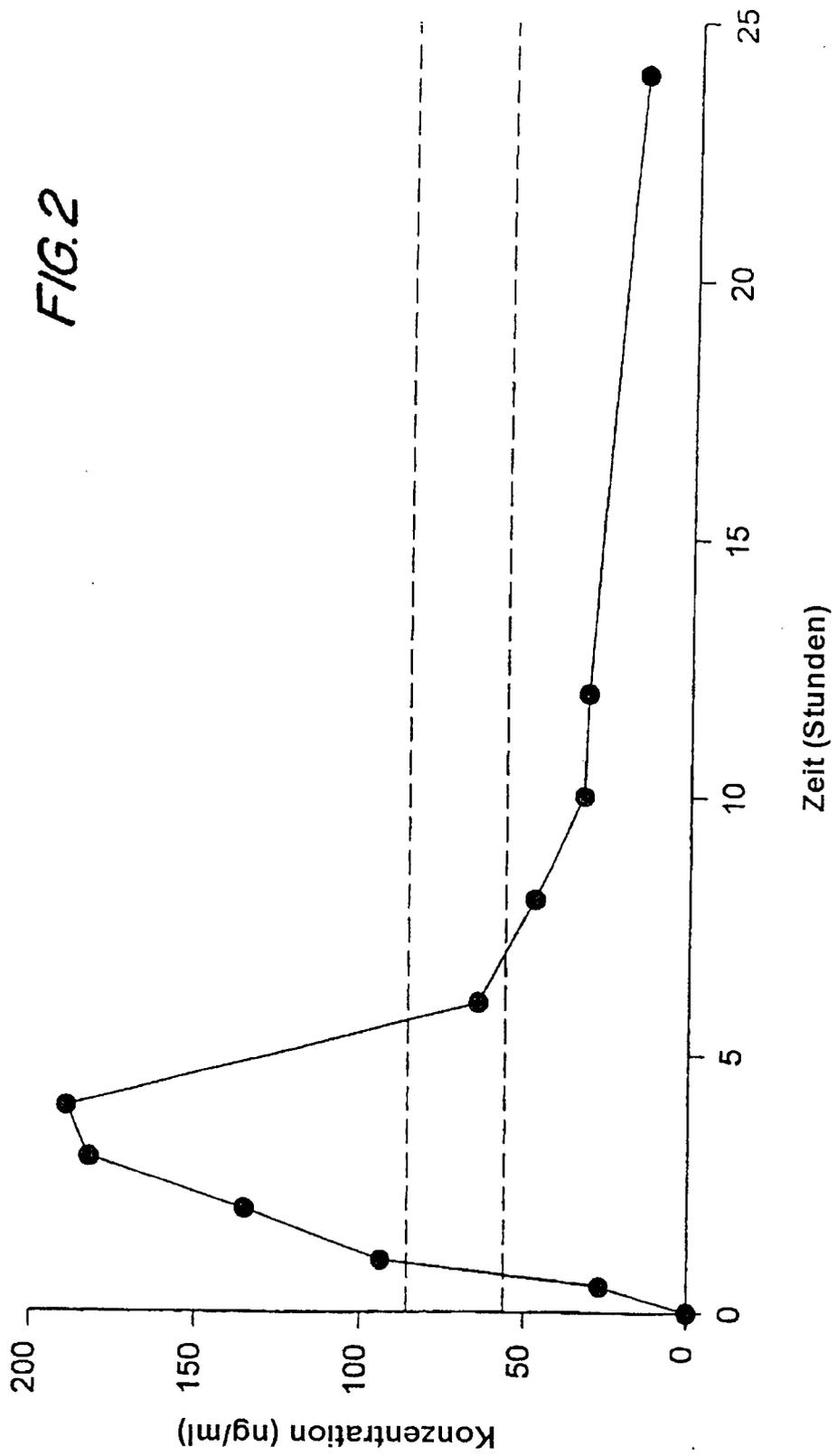


FIG.3

