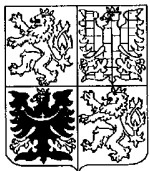


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.03.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/041628**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/06232**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/42330**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3392

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/335

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC.,
Miami, FL, US;

(72) Původce:

Mettinger Karl L., Miami Shores, FL, US;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití taxanu pro léčení rakoviny vaječníků

(57) Anotace:

Použití taxanu pro výrobu léčiva pro intravenózní infuzi kontinuálním dávkováním po interval 96 hodin savců trpícím rakovinou vaječníků. Výhodně je tímto taxanem paclitaxel. Řešení je vhodné v případě pacientek, které prodělaly léčbu taxanem podávaným infuzí po dobu 1 až 24 hodin. Rovněž je výhodné v případě pacientek, které prodělaly chemoterapeutickou léčbu prostředkem na bázi platiny.

Použití taxanu pro léčbu rakoviny vaječníků
~~Metoda léčení rakoviny vaječníků~~

Oblast techniky

Vynález se týká metody léčení rakoviny vaječníků a prostředku určeného pro tuto léčbu. V užším smyslu se vynález týká metody léčení rakoviny vaječníků, při níž se jako léčiva používá taxanového prostředku.

Dosavadní stav techniky

Rakovina vaječníků je čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí způsobených rakovinou u žen, a ve Spojených státech způsobuje přibližně 13.000 úmrtí ročně. Nadto počet těchto případů v průmyslových zemích stále stoupá. Etiologie neoplastické přeměny zůstává neznámá, ačkoliv existuje epidemiologický důkaz souvislosti s porušenou endokinní funkcí. Počet výskytů karcinomu vaječníků je vyšší u bezdětných žen a u žen s časnou menopauzou.

Chemoterapie zůstává hlavní metodou léčení pacientek trpících rakovinou vaječníků. Alkylační prostředky vyvolávají odezvu u 33 až 65 % pacientek. Takovéto alkylační prostředky zahrnují chlorambucil, thio-tepa, cyklofosfamid, avšak nejsou na ně omezeny. Rovněž o jiných prostředcích je známo, že jsou účinné. Z nich jsou cisplatin a carboplatin považovány za jednotlivé nejúčinnější cytotoxické prostředky, a velikost odezvy se zdá být vázána na dávku. Z nedávné meta-analýzy, zahrnující většinu hlavních klinických chemoterapeutických studií z osmdesátých let na pacientkách trpících rakovinou vaječníků, vyplývá, že léčivé prostředky na bázi platiny byly jediné nejúčinnější prostředky. Rovněž bylo zjištěno, že tyto metody používající prostředky na bázi platiny, byly ještě účinnější, když byly podávány v kombinaci s jiným prostředkem, než když byly podávány samotné. Cisplatin byl též prvním cytotoxickým prostředkem, na němž byla dokumentována užitečnost výsledků použití t.j. při léčbě pacientky, u jejíhož nádoru došlo k recidivě po primární léčbě, při níž byl podáván alkylační prostředek.

Koncem osmdesátých let bylo prováděno několik klinických studií, které měly za následek dostupnost a používání paclitaxelu u pacientek trpících rakovinou vaječníků. Paclitaxel je už v mnoha zemích schválen jako prostředek pro sekundární léčení a je vyhodnocován jako složka při primární léčbě v kombinaci s cisplatinem.

Paclitaxel je nový mikrotubulární stabilizační protinádorový prostředek, původně izolovaný z kůry kmene tisů z amerického západu (pacifického). Paclitaxel působí tím, že podporuje tvorbu neobyčejně stabilních mikrotubulí a zabráňuje normální dynamické reorganizaci mikrotubulárního síťiva, potřebného pro dělení buněčného jádra a novotvorbu buněk. (Viz: Schiff a spolupracovníci (1979) Nature 277, 665; Schiff a spolupracovníci (1981) Biochemistry 20, 324). V přítomnosti paclitaxelu je koncentrace tubulinu, nutná pro polymeraci, podstatně nižší. K mikrotubulárnímu sdružování dochází bez GTP a za nízkých teplot, a vzniklé mikrokanálky jsou stábilnější vůči depolymeraci zředěním, vápníkem, chladem a inhibičními léky. Paclitaxel se vratně váže na zpolymerovaný tubulin, a jiné tubulin vážící léky se budou vázat na tubulin v přítomnosti paclitaxelu.

U mikrotubulárního systému mnoha typů organismů dochází ke vzájemnému působení s paclitaxelem. Tak například u buněk ssavců vyvolává 50 nM koncentrace paclitaxelu obvykle výrazné zvýšení počtu mikrokanálek, doprovázené změnami tvaru buněk. (Parness J. a spolupracovníci (1982) Biochem. Biophys. Res. Commun. 105, 1082). Tyto perturbace funkce mikrokanálek, vyvolané paclitaxelem, mají kritický dopad na buňku vzhledem k roli, kterou hrají mikrokanálky v motilitě, sekreci a dělení buňky.

Zabraňující účinek paclitaxelu na růst nádoru byl studován při několika klinických pokusech za použití různých aplikačních programů. Po podávání paclitaxelu byly pozorovány vážné alergické reakce. Bylo však zjištěno, že výskyt a vážnost alergických reakcí jsou ovlivněny rychlostí infuze paclitaxelu. (Weiss R.B. a spolupracovníci (1990) J.Clin.Oncol. 8, 1263).

Při studii prostředku Taxol^R (ochrannou známkou chráněný paclitaxel, výrobek firmy Bristol Meyers Squibb) na více než 400 pacientek trpících rakovinou vaječníků, byly pacientky námatkově zařazeny podle dvou kritérií: 1) ty které dostávaly dávky mezi 135 a 175 mg/m² a 2) 3-hodinové až 24-hodinové infuze. Při této studii byla pozorována menší intenzita vlivu délky infuzí u 42 % pacientek, avšak jen u 1 až 2 % pacientek se projevila silná hypersenzitivní reakce, aniž by výše dávky nebo její režim měly vliv na četnost nebo intenzitu reakcí. Neurosenzorické symptomy, popsané jako palčivá paresthezie, se vyskytly častěji (u 52 %) při dávce 175 mg/m² v porovnání se 36 % při nižší dávce. Syndrom arthralgie, který začal 1 až 2 dny po aplikaci a trval několik málo dní, se vyskytl u 55 až 65 % a byl častější při vyšší dávce.

K potlačení myelozy (primární granulocytopenii) docházelo často, avšak byla nejčastější (71 %) při 24-hodinové infuzi. Pouze u 18 % pacientek, které dostávaly zmíněný lék tříhodinovou infuzí, se vyvinul stupeň 4 granulocytopenie. Febrilová neutropenie byla doložena pouze při 24-hodinové infuzi. Stomatitida vznikla u 22 až 30 % pacientek, vážná byla u méně než 2 % pacientek. Kardiovaskulární účinky se vyskytly řídce. Asymptomatická bradykardie (frekvence nižší než 50 tepů za minutu) byla pozorována pouze u 1 % cyklů (26 z 2354 cyklů) a hypertenze (systolická nižší než 80 mm Hg) pouze u 13 z 2354 cyklů. U devíti pacientek byla léčba Taxolem^R přerušena kvůli nehematologické toxicitě. Z těchto pacientek čtyři měly neurotoxicitu, tři měly hypersenzitivitu, jedna měla mukozitidu a jedna měla idiopatický plicní edém.

Infuze, v trvání od 3 do 24 hodin, byly při léčení paclitexelem aplikovány pro snížení jeho toxicity a vedlejších účinků včetně alergických reakcí na toto léčivo. Výsledky těchto studií naznačují, že reverzibilní myelosuprese je toxicita omezující vyšší dávek, s výraznou periferní neuropatií pozorovanou při dávkách 275 mg/m² a větších. Jiné toxicity zahrnují myalгии, mukozitu a plešatost.

Paclitaxel byl schválen Federálním úřadem pro léčiva (FDA) v prosinci 1992 pro léčení rakoviny vaječníků po selhání primární

nebo následné chemoterapie. Toto schválení se opíralo o počáteční fázi II studií a o program Národního střediska pro studium rakoviny, při kterém byl paclitaxel podáván po dobu 24 hodin. Nedávno byl v mnoha zemích schválen vhodnější tříhodinový program pro tutéž indikaci.

Paclitaxel byl též použit pro léčení rakoviny prsu. Při použití pouze tohoto léku bylo zjištěno, že intenzita reakce závisí na velikosti dávky, přičemž v 13 - 37 % případů tak bylo s dávkami v rozmezí od 135 do 175 mg/m², v porovnání s 36 až 71 % případů při dávkách 250 mg/m² s G-CSF. Nejvyšší procento odezvy (79 %) bylo pozorováno při studii se 600 pacientkami, kdy byl paclitaxel (135 mg/m²) použit v kombinaci s cisplatinem (75 mg/m²).

V mnohainstitucionální evropsko-kanadské studii pacientek trpících rakovinou vaječníků bylo 407 pacientek náhodně vybráno pro jednu ze dvou velikostí dávek (135 mg/m² nebo 175 mg/m²), aplikovanou každé tři týdny, a to v tříhodinovém nebo 24-hodinovém režimu. (Viz zprávu: Eisenhauer E.A. a spolupracovníci "Evropsko-kanadská studie použití paclitaxelu pro léčení recidivy rakoviny vaječníků. Vysoká dávka oproti nízké dávce a dlouhodobá oproti krátkodobé unfuzi." J.Clin.Onc. 1994, 12; 2654-66. Míra odezvy byla vyšší při dávce 175 mg/m² (20 %) než při dávce 135 mg/m² (15 %), avšak rozdíl nebyl statisticky významný. Doba růstu nádoru byla podstatně delší (19 týdnů oproti 14 týdnům) u pacientek, jimž byla podávána vyšší dávka. Celkový počet přeživších, vztaženo na počet úmrtí přibližně 25 % pacientek, byl podobný u jednotlivých podskupin. Ze studie tedy vyplynulo, že kratší infuze (tříhodinová) byla téměř stejně účinná, avšak bezpečnější a pohodlnější než 24-hodinová infuze.

U paclitaxelu, podobně jako u jiných chemoterapeutických léků, bylo prokázáno, že vytváří v nádorových buňkách resistenci vůči lékům. Resistence nádorových buněk vůči lékům je běžnou reakcí na chemoterapeutika. In vitro byly zjištěny dva mechanismy resistance vůči paclitaxelu. U jednoho typu buněk je resistance způsobena výronem léčiva, což je vyvoláno zvýšenou hladinou membránových P-glykoproteinů způsobujících zvýšený výron léčiva.

(Gupta R.S. (1985) Cancer Treat.Rep. 69, 515). Tyto buňky jeví rovněž resistenci vůči Vinca-alkaloidům, doxorubicinu a jiným přírodním látkám, a resistance je reversibilní u blokátorů vápníkových kanálů, jako je verapamil (Racker E. a spolupracovníci (1986) Cancer Treat.Rep. 70, 273). Jiný mechanismus resistance, vyskytující se u jiných buněk vzdorujících paclitaxelu, zahrnuje mutace v α - nebo β -tubulinových podskupin, (Schibler M.J. a spolupracovníci (1986) J.Cell Biol. 102, 1522).

Výsledky pokusů naznačují, že cytotoxicita paclitaxelu závisí jak na postupu léčby, tak i - a to značně - na době vystavení pacientky jeho působení. Je tedy možno očekávat, že jak pro-tinádorový účinek, tak i myelosuprese budou větší u déletrvajících infuzí. Delší doby vystavení působení léčiva spolu s některými přírodními látkami, včetně paclitaxelu, mohou rovněž částečně překonat resistenci vůči vícero lékům, spjatou s *mdr-1* genem. Buňky MCF 7, odolávající působení léků, byly 4,4-násobně méně odolné vůči 24-hodinovému nepřetržitému vystavení působení paclitaxelu než při tříhodinové vystavení. Viz Lai G.M. a spolupracovníci: "P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines." Int.J.Cancer (1991) 49: 696-703. Na základě těchto údajů získaných *in vitro* byl proveden pokus ve fázi I/II v 96-hodinovém režimu u pacientek s rakovinou prsu, odolávající doxorubicinu nebo mitoxantronu, viz Wilson W.H. a spolupracovníci: "Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96-hour infusion." J.Clin.Oncol. (1994) 12: 1621-1629. Ve fázi II této studie dostávaly pacientky s rakovinou prsu dávku 140 mg/m^2 taxolu (BMS, Bristol Meyers Squibb) po dobu 96 hodin. Částečná odezva byla pozorována u 16 ze 33 pacientek (48 %) a menší odezva u 5 pacientek (15 %). Jiná zpráva o léčení rakoviny prsu uvádí, že režim s 96-hodinovou infuzí taxolu (BMS) může být účinný při léčení rakoviny prsu. Viz: Hochhauser D. a spolupracovníci: "Efficacy of prolonged paclitaxel infusion after failure of prior short taxane infusion: A phase II and pharmacologic study in metastatic breast cancer." Br.Ca.Res. and Trt. (1994) 32:34. Tito výzkumní pracovníci podávali taxol (BMS) v 96-hodinové infuzi v

celkové dávce 140 mg/m^2 25 pacientkám s měřitelnou metastatickou rakovinou prsu, u nichž se nádor zvětšil během předchozího podávání jednak taxolu (EBS) v tříhodinové infuzi, jednak taxoteru v jednoduhodinové infuzi. U 28 % pacientek bylo dosaženo objektivní odezvy nádoru vzdor předchozího klinického důkazu resistance vůči taxanu.

Čeho je třeba, jsou metody a prostředky pro léčení pacientek s rakovinou vaječníků. Čeho je obzvláště třeba, jsou metody a prostředky pro pacientky trpící rakovinou vaječníků, u nichž došlo k progresi nádoru po léčení v krátkodobém režimu infuze taxanů. Až dosud nebyl nikdo schopen předvést účinný režim pro léčení rakoviny vaječníků, který by vyřešil problém odolnosti vůči mdr lékům.

Je tedy třeba metod a prostředků, které jsou schopny léčit rakovinu vaječníků, která vzdoruje krátkodobé infuzní aplikaci taxanů, jako je taxotere nebo paclitaxel. Kromě toho by byl užitečný infuzní léčebný režim, který by byl účinný pro léčení rakoviny vaječníků, resistantní vůči vícero léčivům. Rovněž je třeba metod a prostředků, které jsou snadno aplikovatelné. Kromě infuzních metod by jednoduchou a účinnou metodou léčby byla orální aplikace.

Čeho je dále zapotřebí, jsou metody a prostředky pro léčení pacientek s rakovinou vaječníků, u nichž došlo k progresi nádoru po léčbě známými chemoterapeutiky, jako jsou léky na bázi platiny. Čeho je obzvláště zapotřebí, jsou prostředky a metody pro léčení pacientek s rakovinou vaječníků, u nichž dochází k progresi nádoru po systemickém léčení známými chemoterapeutiky, jako například po chemoterapeutické léčbě léčivy na bázi platiny, a které odolávají léčbě krátkodobými infuzemi (1 až 24-hodinovými) taxanu.

Jsou tedy zapotřebí metody a prostředky, které mohou léčit rakovinu vaječníků, jež odolává léčbě známými chemoterapeutiky a režimu krátkodobých infuzí paclitoxelu. Kromě toho by byl užitečný režim infuzní léčby, který by byl účinný pro léčení ra-

koviny vaječníků, odolávající léčbě vícero medikamenty. Rovněž je třeba method a prostředků, které se snadno aplikují. Jednoduchou a účinnou methodou léčby by byla orální aplikace, zejména kdyby orální aplikace skýtala farmakokinetické výhody obdobné farmakokinetickým výhodám aplikace 96-hodinovou infuzí.

Podstata vynálezu

Vynález skýtá metody a prostředky, které jsou účinné při léčení rakoviny vaječníků. Tyto prostředky se snadno aplikují dlouhotrvajícími infuzemi alespoň 72 hodiny a mohou být podávány v dávkách, které jsou bezpečné a mají zvládnutelné vedlejší účinky. Vynález skýtá metody a prostředky pro léčení rakoviny vaječníků u pacientek, jejichž nádory pokročily nebo nereagovaly na předchozí podávání taxanu po kratší dobu, a pro léčení pacientek, které předtím prodělaly léčbu známými chemoterapeutiky, jako jsou prostředky na bázi platiny, nebo jejichž nádory vzdorovaly krátkodobému léčení taxanem. Překvapivě bylo při aplikaci vynálezu shledáno, že déletrvající infuze, například 96-hodinové, vyvolávají podstatně nižší neuropatii a některé jiné vedlejší účinky, než infuze trvající kratší dobu. Tím odstraňují déletrvající infuze, uvažované podle vynálezu, potřebu předcházející medikace, kterou vyžadují jiné postupy používající paclitaxel.

Vynález se týká method a prostředků pro léčení rakoviny vaječníků s dlouhodobým vystavením působení paclitaxelu. Takový postup uahrnuje trvání infuze v délce řádově alespoň 72 hodiny, výhodně alespoň 96 hodin. Takovéto dlouhotrvající infuze mohou podporovat účinnost léčiv, jako je paclitaxel, která jsou transportována P-glykoproteinem. Proto se při výhodném provádění metody podle vynálezu paclitaxel podává cestou 96-hodinové infuze pacientkám s rakovinou vaječníků, aby se účinně působilo na rakovinový nádor vaječníků a aby se snížilo riziko vzniku *mdr* rezistence (rezistence vůči vícero lékům) u paclitaxelu.

Vynález se rovněž týká prostředků pro léčení rakoviny vaječníků, které obsahují paclitaxel. Tyto prostředky se mohou podávat pacientkám trpícím rakovinou vaječníků v dávkách od 70 mg/m²

do 200 mg/m^2 , výhodně v dávkách od 100 mg/m^2 do 175 mg/m^2 , zejména pak 140 mg/m^2 , přičemž výše dávky závisí na toxicitě paclitaxelu vůči pacientce.

Je proto účelem vynálezu poskytnout metody a prostředky pro léčení rakoviny vaječníků.

Dalším účelem vynálezu je poskytnout metody léčení rakoviny vaječníků, zahrnující režimy s dlouhotrvajícími infuzemi.

Ještě dalším účelem vynálezu je poskytnout metody léčení pacientek s rakovinou vaječníků, u nichž došlo k progresi nádoru po léčbě zahrnující jiné chemoterapeutické režimy.

Jiným účelem vynálezu je poskytnout prostředky zahrnující taxany pro léčbu rakoviny vaječníků.

Ještě jiným účelem vynálezu je poskytnout léčbu pacientkám s rakovinou vaječníků, u nichž se léčení krátce trvajícími infuzemi taxanů nesetkalo s úspěchem.

Ještě dalším účelem vynálezu je poskytnout metody a prostředky pro léčení rakovinných nádorů na vaječnících u pacientek, které podstoupily alespoň jeden předcházející chemoterapeutický léčebný režim, zahrnující, avšak neomezený na léčbu prostředky na bázi platiny nebo zahrnující taxan, a u nichž došlo k progresi nádoru.

Rovněž je účelem vynálezu poskytnout metody a prostředky pro léčení paclitaxelem, které snižují nebo eliminují riziko vzniku *mdr* rezistence (rezistence vůči vícero lékům) u paclitaxelu.

Dále je ještě účelem vynálezu poskytnout metody a prostředky pro léčení paclitaxelem, které snižují nebo eliminují potřebu předcházející medikace pacientek.

Tyto a další účely, charakteristiky a výhody vynálezu vyplnou z následujícího podrobného popisu uvedených provedení a z připojených patentových mároků.

Podrobný popis

Vynález zahrnuje prostředky a metody pro léčení rakoviny vaječníků. Jedním provedením vynálezu je použití taxanů, jako je paclitaxel nebo taxotere, aplikovaných v režimu dlouhotrvající infuze pro léčení vzdorující rakoviny vaječníků. Léčení pacientek methodou podle vynálezu vyvolává výrazně nižší neuopatii a některé jiné vedlejší účinky u pacientek než krátkodobá infuze. Tudiž déletrvající infuze, uvažované vynálezem, odstraňují potřebu předcházejících medikací, kterou krátkodobé infuze paclitaxelu vyžadují.

Vynález rovněž zahrnuje léčení pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků, u kterých selhalo léčení taxanem krátkodobými infuzemi, trvajícími například 1 až 24 hodin. Tak jak se podle vynálezu používá, zahrnuje taxanová léčba aplikaci paclitaxelu, taxolu (BMS) a taxoteru a jiných příbuzných sloučenin.

Výhodná provedení vynálezu zahrnují léčení pacientek s rakovinou vaječníků (pokročilým karcinomem vaječníků) podáváním dávek od 70 mg/m^2 do 200 mg/m^2 , výhodně od 100 mg/m^2 do 175 mg/m^2 , zejména pak 140 mg/m^2 , přičemž výše dávek závisí na toxicitě paclitaxelu vůči pacientce. Infuzní režim u těchto method zahrnuje trvání alespoň 72 hodiny, výhodněji 96 hodin. Prostředky používané odle vynálezu obsahují taxany, s výhodou paclitaxel nebo taxotere, zejména paclitaxel. U nejvýhodnějšího provedení vynález zahrnuje léčebné metody použité u pacientek s rakovinou vaječníků, u nichž se aplikuje 96-hodinová infuze s dávkou 140 mg/m^2 paclitaxelu každých 21 dnů.

Názvem paclitaxel (druhové označení USAN) se zde označuje 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-on 4,10-di-acetát 2-benzoát 12-ester (2R,3S)-N-benzoyl-3-fenylisososerinu.

Pacientky, které mají být léčeny methodou podle vynálezu, jsou ženy s rakovinou vaječníků. Podle jednoho provedení vynálezu jsou tyto metody a prostředky vhodné pro pacientky, které předtím podstoupily léčbu taxanem s infuzní dobou v trvání 1 až 24 hodin. Vynález rovněž předpokládá, že methodami podle vynálezu s použitím prostředků podle vynálezu budou léčeny pacientky s rakovinou vaječníků, které podstoupily systemickou chemoterapii, napří-

klad léky na bázi platiny zahrnujícími cisplatin a carboplatin. Dále se rovněž předpokládá, že vynález bude užitečný pro léčení rakoviny vaječníků u pacientek, které podstoupily systemickou chemoterapii a léčení kratší dobu trvajících infuzemi taxanu, a u těch, u nichž došlo k progresi nádoru.

Následující popis uvádí například aplikaci prostředku obsahujícího paclitaxel. Použití jiných taxanů místo paclitaxelu uvažovaného v tomto příkladu spadá rovněž do rámce vynálezu. Vynálezem je rovněž předvídáno použití jiných lékařských pomůcek, jako jsou nádoby a infuzní zařízení.

Paclitaxel BNP (Baker Norton Pharmaceutical) se dodává v podobě koncentrovaného sterilního roztoku, 6 mg/ml v ampulkách obsahujících 5 ml roztoku (30 mg v jedné ampulce). Každý mililitr sterilního roztoku obsahuje 527 mg polyoxyethylenovaného ricinového oleje (Cremophor^R EL) a 49,7 % (hmotn./obj.) bezvodého alkoholu BP. Obsah ampulek se před klinickým použitím musí zředit. Nepoužitý zbytek obsahu otevřených ampulek musí být odstraněn podle schválených směrnic OSHA.

Ampulky se mají uchovávat buď při teplotě místnosti (přibližně 25 °C) nebo v chladničce (při teplotě 2 až 8 °C). Každý roztok paclitaxelu připravený k použití (infuzní roztok paclitaxelu) by měl být pacientce aplikován do 24 hodin po přípravě. Infuzní roztoky paclitaxelu mohou být slabě zakalené v závislosti na koncentraci léku a době uplynulé od přípravy. Po přípravě jsou infuzní roztoky paclitaxelu (0,3 až 1,2 mg/ml paclitaxelu) stále při teplotě místnosti (přibližně 25 °C) a za normálních podmínek osvětlení po dobu až 48 hodin. Po přípravě infuzních roztoků paclitaxelu byla pozorována tvorba malého počtu vláček v těchto roztocích (v přijatelných mezích stanovených US zkouškou pro určení hmotných částic v LVP). I když tvorba částic nenaznačuje ztrátu účinnosti léčiva, nemělo by se používat roztoků vykazujících nadměrnou tvorbu částic. Přímá filtrace se může ukázat nutnou a může být uskutečněna zabudováním hydrofilního, mikropórního filtru s velikostí pórů nanejvýš 0,22 mikronů (IVEX-HP IN

Line Filter Set-SL, 15" , Abbot model Nr. 4525 nebo ekvivalentní) do cesty roztoku vedeného do infuzního čerpadla.

Paclitaxel se musí připravovat do nádob na roztoky z nezměkčených materiálů (například skleněných, polyolefinových nebo polypropylenových) vzhledem k vyluhování diethylhexylftalátu (DEHP), změkčovadla, z polyvinylchloridových váček a intravenózních hadiček. Paclitaxel nesmí být aplikován za použití infuzních pomůcek z PVC. Proto by se mělo používat polyolefinových nebo polyethylenových infuzních pomůcek a hadiček, jako jsou intravenózní soupravy pro aplikaci nitroglycerinu (nebo jejich ekvivalenty), pro spojení nádoby s infuzním roztokem paclitaxelu s intravenózním čerpadlem; pak se k intravenózní soupravě připojí filtr s póry o velikosti 0,22 mikronu, a nato se může tato souprava připojit k centrálnímu zaváděcímu ústrojí pro aplikaci pacientce. Je-li třeba, je možno použít prodlužovací soustavy z polyolefinu (PolyfinTM - Extension Set, MiniMed Technologies, Model Nr. 126) pro překonání delší vzdálenosti mezi intravenózním čerpadlem a centrálním zaváděcím ústrojím pro aplikaci pacientce.

Při použití vynálezu v praxi je možno finální infuzní roztok připravit zředěním celkové denní dávky paclitaxelu (t.j. zásobu pro 24 hodiny) ve 250 nebo 500 ml 5 % injekce dextrozy, USP nebo 0,996 injekce chloridu sodného buď ve skleněné, polypropylenové nebo polyolefinové nádobě. Každý z těchto infuzních roztoků paclitaxelu bude aplikován infuzí během 24 hodin přes zařízení regulující infuzi. Celkem je zapotřebí čtyř infuzních roztoků paclitaxelu pro každou 96-hodinovou infuzi. Každý z těchto infuzních roztoků paclitaxelu by měl být připraven bezprostředně před použitím, tak aby neuplynulo více než 25 hodin od doby přípravy do skončení infuze pro každý váček/láhev. Pro napojení váčku/láhve na intravenózní čerpadlo by měla být použita polyolefinová nebo polyethylenová hadička, s následným přímým napojení filtru, který bude přímo spojen s centrálním zaváděcím ústrojím pro aplikaci pacientce.

Při jednom provedení vynálezu se aplikuje infuzní roztok

paclitaxelu 96-hodinovou nepřetržitou intravenózní infuzí. Infuzní roztok paclitaxelu se zavádí permanentním centrálním intravenózním katetrem, v cyklech opakovaných každých 21 dní. Je účelné, aby pacientky měly permanentní nebo dočasný centrální přístup žilou kvůli snadné aplikaci. Alternativně může být použito orální aplikace taxanů, která může skýtat farmakokinetický účinek, podobný jako při 96-hodinové infuzi, aniž by bylo třeba centrálního zaváděcího zařízení do žil pacientky.

Výhodným provedením vynálezu je metoda léčení pacientek s rakovinou vaječníků, u nichž došlo k progresi choroby po předchozí léčbě. Taková předchozí léčba může zahrnovat, avšak není na ni omezena, krátkodobou infuzi taxanů, léčení medikamenty na bázi platiny, jako jsou carboplatin nebo cisplatin, nebo jiné chemoterapeutické léčení. Velmi výhodným provedením vynálezu je metoda léčení pacientek s rakovinou vaječníků, u nichž došlo k progresi choroby po léčení krátkodobou (1 až 24 hodin) infuzí paclitaxelu.

Vynález je blíže objasněn následujícími příklady, na něž však rozsah vynálezu není nikterak omezen. Naopak je třeba zdůraznit, že je možno aplikovat jiná provedení, modifikace a jejich ekvivalenty, které po přečtení tohoto popisu mohou napadnout odborníky, aniž by se tato jiná provedení či varianty odchýlily od podstaty vynálezu a/nebo od rozsahu připojených patentových nároků.

Příklad provedení vynálezu

Do této studie byly zařazeny ženy s měřitelnou rakovinou vaječníků, jejichž nádor se zvětšil nebo nereagoval v průběhu předchozí léčby taxanem, spočívající v krátkodobé (1 až 24 hodiny) infuzi. Pacientky byly vybrány v případě, že ukončily alespoň dva cykly léčby paclitaxelem (BNP). Pacientky s rakovinou vaječníků odolávající taxanu jsou definovány 1) progresí choroby při podávání taxanu, 2) progresí do 12 měsíců léčby taxanem, nebo 3) trvalým stabilním stavem choroby po šesti fázích léčby taxanem, nebo 4) trvalým stabilním stavem choroby s alespoň CA-125 stoupajícími měřeními (do hodnoty ≥ 100).

Při plánované léčbě 96-hodinovou infuzí nebylo zapotřebí žádné antihypersenzitivní předběžné medikace. Překvapivě bylo při tomto vynálezu shledáno, že déletrvající infuze, například 96-hodinové, způsobují podstatně nižší neuropatii a některé vedlejší účinky, než krátkodobé infuze. Déletrvající infuze uvažované vynálezem tedy odstraňují nutnost předchozí medikace, kterou jiné léčení paclitaxelem vyžaduje. Pacientky bez abnormalit jater (normální alkalická fosfatáza, bilirubin, SGOT) nebo bez metastáz do jater dostávaly paclitaxel (BNP) v dávce $35 \text{ mg/m}^2/\text{den} \times 4 \text{ dny}$ (celková dávka 140 mg/m^2 za dobu 96 hodin infuze). Pacientky bez metastáze do jater a ty, u nichž se vyskytly jen mírné abnormality funkce jater (SGOT a alkalická fosfatáza nižší než 1,5 násobek normální horní mezní hodnoty) a vykazovaly normální hodnotu bilirubínu, dostaly celkovou dávku 140 mg/m^2 . Pacientky s mírnými a vážnými abnormalitami funkce jater (SGOT a alkalická fosfatáza větší než 1,5 násobek normální horní mezní hodnoty) dostávaly paclitaxel (BNP) v dávce $26,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (celková dávka 105 mg/m^2 za dobu 96 hodin infuze).

Cykly paclitaxel (BNP) byly opakovány každých 21 dní. Tento léčebný režim byl aplikován za předpokladu hematologické toxicity a všech ostatních toxicit (vyjma alopecie) se vrátily na stupeň 1.

Paclitaxel (BNP) byl dodáván jako koncentrovaný roztok, 6 mg/ml , v pětimililitrových lahvičkách (30 mg v 1 lahvičce). Každý mililitr sterilního roztoku obsahuje 527 mg polyoxyethylovaného ricinového oleje (Cremaphor^R EL) a $49,7 \%$ (hmotn./obj.) bezvodého alkoholu. Paclitaxel byl pak zředěn do 500 ml 5% dextrozy na koncentraci, skýtající 35 mg paclitaxelu na 1 m^2 (vztaženo na povrch těla pacientky) během 24 hodin. Infuzní roztok paclitaxelu byl připraven v rozmezí 30 až 60 minut před započítáním podávání každé z 24 hodinových infuzí. Infuzní roztok paclitaxelu byl připravován v polotuhé nádobě vyložené polypropylenem, v množství 500 ml .

Nádobka s infuzním roztokem paclitaxelu byla napojena na intravenózní čerpadlo polyethylenovou hadičkou, a vřazené IVEX-HP filtrační zařízení SL, 15", model Abbot č. 4525, o velikosti pórů $0,22 \text{ mikronu}$ bylo pak připojeno k intravenóznímu čerpadlu rovněž polyethylenovou hadičkou. Vřazené filtrační zařízení bylo pak na-

pojeno na centrální zaváděcí ústrojí do žíly pacientky.

Roztok paclitaxelu byl zaváděn infuzí po dobu 24 hodin a jeho přivádění bylo ovládáno regulačním ústrojím. Tento postup byl ještě třikrát opakován, takže celková doba nepřetržité infuze byla 96 hodin. Výsledná dávka činila 140 mg/m^2 za 96 hodin.

Dále uvedená měřítko byla použita k vyhodnocení odezvy na výše popsanou léčbu paclitaxelem:

Kompletní odezva (KO): Úplné vymizení všech klinických příznaků nemoci, trvající až do příštího vyhodnocování po 6 týdnech. Vyhodnotitelná postižená místa (laese) musela dokonale zmizet.

Částečná odezva (ČO): Alespoň 50 %ní pokles součtu produktů průměrů všech veškerých vyhodnotitelných postižených míst (laesí), trvající až do příštího vyhodnocování po 6 týdnech. Kromě toho nesmí průvodní vyhodnotitelná postižená místa (laese) vykazovat známky progresu nemoci nebo nových laesí.

Stabilní choroba (SCH): Pacientky, u nichž nedochází k odezvě ani k progresi choroby.

Progresivní choroba (PCH): 25 %ní nebo větší progresu v součtu produktů průměrů jakýchkoliv měřitelných laesí během jednoho cyklu chemoterapie nebo výskyt nové laese konsistentní s metastatickou chorobou.

Čtrnáct pacientek s rakovinou vaječníků, které byly předtím léčeny aplikací krátkodobých infuzí taxanu a přesto u nich došlo k progresi choroby, bylo podrobeno výše popsanému léčení infuzemi paclitaxelu po dobu 96 hodin. Z těchto čtrnácti došlo u tří k částečné odezvě, což odpovídá 21 %. U jedné pacientky byla choroba stabilní, čímž celková odezva se zvýšila na 29 %.

Je však třeba zdůraznit, že výše uvedené se týká pouze výhodných provedení vynálezu a že je možno v něm provádět četné modifikace nebo úpravy, aniž by byl porušen duch a rozsah vynálezu, jak jsou tyto definovány v přípojených patentových nárocích.

PROF. JUDr. PETR KALENSKÝ
A PARTNERŮ
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití taxanu pro výrobu léčiva pro intravenózní infuzi kontinuálním dávkováním po interval 96 hodin savcům trpícím rakovinou vaječníků.

2. Použití podle nároku 1, kde použitým taxanem je paclitaxel.

3. Použití podle nároku 1, při kterém kontinuální dávkování zahrnuje podávání 100 až 140 miligramů/m² za 96 hodin.

4. Použití podle nároku 1, při kterém se savec trpící rakovinou vaječníků podrobil taxanové léčbě 1 až 24 hodinové infuzí.

5. Použití podle nároku 1, při kterém se savec trpící rakovinou vaječníků podrobil chemoterapii na bázi platiny.

6. Použití podle nároku 1, při kterém se savec trpící rakovinou vaječníků podrobil chemoterapii na bázi platiny a taxanové léčbě 1 až 24 hodinovou infuzí.

7. Použití podle nároku 1, při kterém se léčivo dává infuzí kontinuálním dávkováním po dobu 96 hodin každých 21 dnů.

Zastupuje :

Dr. Miloš Všeťka