

302/95

72602

22701

Gyógyászati készítmények karcinoma májmetasztázis megelőzésére,
valamint májrák kezelésére

Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha, Tokió, Japán

A bejelentés napja: 1993. 08. 05.

Elsőbbségei: 1992. 08. 10. (04-232699) Japán

1993. 06. 18. (05-170850) Japán

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/JP93/01100

A nemzetközi bejelentés dátuma: 1993. 08. 05.

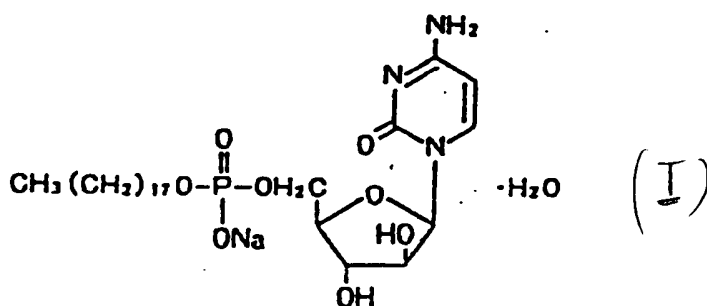
Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya gyógyászati készítmény karcinoma máj
metasztázis megelőzésére, valamint gyógyászati készítmény
májrák kezelésére, mely hatóanyagként az (I) képletű citarabin-
-okfoszfátot tartalmazza.

2000.06.10

5-2



302/95
Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyógyászati készítmények karcinoma májmetasztázis megelőzésére,
valamint májrák kezelésére

Nippon Kayaku Kabushiki Kaisha, Tokió, Japán

Feltalálók:

SATOH Akira, Yonoshi,

EKIMOTO Hisao, Tokió,

OKAMOTO Kazuya, Tokió

KOBAYASHI Fumiko, Tokió,

KUSANO Syuichi, Miyoshimachi, Iruma-gun, Saitama-ken,

SASAKI Hiroe, Tokió

Japán

A bejelentés napja: 1993. 08. 05.

Elsőbbségei: 1992. 08. 10. (04-232699) Japán

1993. 06. 18. (05-170850) Japán

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/JP93/01100

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/JP93/01100

80965-587 TF/SM

Jelen találmány tárgya a citarabin-okfoszfát gyógyászati felhasználása. Részletesebben, jelen találmány tárgy citrabin-okfoszfát felhasználása karcinoma májmetasztázis megelőzésére és májrák kezelésére.

A kemoterápia sokáig nem tudott hatékony kezelést nyújtani a karcinoma progressziójával vagy rákos betegeken végzett sebészeti beavatkozásokkal kapcsolatosan fellépő karcinoma májmetasztázis megelőzésére. A jelenlegi helyzet az, hogy a kemoterápia a tumorellenes szerekkel (pl.: 5-FU vagy epiadriamycin) történő kiegészítő kezelésre szorítkozik. Ezen tumorellenes szerek hatékonysága azonban nem kielégítő.

A ciutarabin-okfoszfát (1 β -D-arabino-furanozilcitozin-5'-sztearil-foszfát-mononátriumsó-monohidrát) az Ara-C egy származéka, és orális tumorellenes szerként ismert (A kokoku No. 57-48091-es japán szabadalmi bejelentés és a 4 542 021 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Ismert az is, hogy ez a vegyület a májban Ara-C-vé metabolizálódik [Nagahata és mtsai, Anti-tumor Effect of Novel Cytarabine derivative 4-Amino-1 β -D-Arabinofuranoxyl-2(H)-Pyrimidinon 5'-(Sodium-Octadecyl Phosphate) Monohydrate (YNKO1), GAN-Tömeg%-KAGAKU-RYOHO (Cancer & Chemotherapy), 17 (8), 1437-1445 (1990); Nakagawa Y és mtsai, Studies on the metabolism of YNKO1 (in Japanese), in Proceedings of 106th annual meeting of the Japan Pharmaceutical Society, 528. oldal (1986)].

A rák radikális kezelésében nem csak a primer karcinoma kezelése fontos, hanem az áttétképződés megelőzése is, különösen gyomor-bélrendszeri rákok vagy tüdőrák májmetasztázisának megelőzése. Így tehát kívánatos egy olyan

szer, amely hatékonyan meggátolja a májmetasztázis kialakulását. Ezen kívül a májtumorok - beleértve a metasztatikus és a primer tumorokat is - nehezen kezelhetők. Kívánatos egy olyan szer is, amely hatékony májtumorban és folyamatosan adagolható orálisan hosszú időtartamon át.

Jelen találmány feltalálói azt találták, hogy a citarabin-okfoszfát orálisan adagolva kiválóan felszívódik, és hatékony a karcinoma májmetasztázis megelőzésében, valamint májrák kezelésében, beleértve mind a primer, mind a metasztatikus rákot.

Jelen találmány tárgya tehát gyógyászati készítmény karcinoma májmetasztázis megelőzésére és gyógyászati készítmény májrák kezelésére, amely aktív hatóanyagként az (I) képletű citarabin-okfoszfátot tartalmazza.

Jelen találmány tárgya továbbá eljárás karcinoma májmetasztázis megelőzésére és eljárás májrák kezelésére úgy, hogy az (I) képletű citarabin-okfoszfát hatékony mennyiségét adagoljuk.

Jelen találmány tárgya továbbá a citarabin-okfoszfát felhasználása gyógyászati készítmény előállítására karcinoma májmetasztázis megelőzésére, valamint gyógyászati készítmény előállítására májrák kezelésére az (I) szerkezeti képletű citarabin-okfoszfát mint aktív résztvevő alkalmazásával.

Jelen találmány tárgya továbbá egy eljárás gyógyászati készítmény előállítására karcinoma metasztázis megelőzésére, valamint gyógyászati készítmény előállítására májrák kezelésére, amelyek citarabin-okfoszfát, mint hatóanyag és egy adalékanyag vagy egy vivőanyag keverékét tartalmazzák.

A találmány kivitelezésének legelőnyösebb módja:

A citarabin-okfoszfát, ami hatóanyagként szerepel a jelen találmányban, ismert eljárásokkal állítható elő: (63-35639 és 63-30315 számú japán szabadalmi bejelentések (KOKOKU) és 4 812 560 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A citarabin-okfoszfát karcinoma májmetasztázis prevenciójára és májrák kezelésére való használata esetén a hatóanyagot alkalmazhatjuk magában vagy egy adalékanyaggal vagy vivőanyaggal keverve, orális szer vagy kúp vagy hasonló formájában. Adalékanyagként gyógyászatilag alkalmazható adalékanyag választandó; fajtáját és összetételét az alkalmazás módjától függően határozzuk meg. A felhasználható adalékanyagokra, példák a következők: folyékony vivőanyagok, mint pl. víz, alkoholok vagy állati és növényi olajok, mint szójababolaj, mogyoróolaj, szezámolaj, ásványi olaj, stb. vagy szintetikus olaj; szilárd vivőanyagra példák: cukrok, mint pl. maltóz, szukróz, stb., aminosavak, hidroxipropil-cellulóz származékok, szerves szavak sói, mint pl. magnézium-sztearát. A gyógyászati készítmény citarabin-okfoszfát tartalma változó lehet a készítmény formája szerint, de általában a 0,01 és 100 tömeg% közötti tartományban van, előnyösen 0,1 és 50 tömeg% között. Orális adagolás esetén a citarabin-okfoszfátot együtt adjuk a fent leírt szilárd vagy folyékony vivőanyaggal tablettá, kapszulá, por, granulátum, folyadék, száraz szirup, stb. formájában. A kapszulák, tabletták, granulátumok és porok az effektív hatóanyagot általában 5-100 tömeg% közötti tartományban tartalmazzák, előnyösen 25 és 98 tömeg% között.

A jelen találmány tárgyát képező gyógyászati készítmény egy előnyös kivitelezési formája a citarabin-okfoszfátot tartalmazó kemény kapszula, amely a következőkből áll: (1) citarabin-okfoszfát, (2) egy dezintegráló szerként funkcionáló nagy molekulatömegű vegyület, és (3) egy lúgos vegyület.

Bármely nagy molekulatömegű vegyület használható dezintegráló szerként, amennyiben gyógyászatilag alkalmazható. Előnyös vegyület a kismértékben szubsztituált hidroxipropilcelulóz. A kismértékben szubsztituált hidroxipropilcelulóz olyan cellulózt jelöl, amely kis mértékben szubsztituált hidroxipropillal, pl. a Japanese Pharmacopeia XI. kiadásában leírt származék, amelyben a hidroxipropil szubsztitúció aránya a 7-16 %-os sávban mozog.

A dezintegrátorként szereplő nagy molekulatömegű vegyületek mennyisége általában kb. 0,5-4 tömegrészt tesz ki, előnyösen 1-3,5, még előnyösebben 1,3-3,1 tömegrészt, ahol 1 tömegrészt a citarabin-okfoszfát tesz ki.

Az alkáli vegyületek alkalmazása nincs különösebben korlátozva, és használhatók, amennyiben gyógyászati adalékanyagként alkalmazhatók. Az alkáli vegyületre specifikus példák az alábbiak: nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátriumhidrogén-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, stb. Ezek az alkáli vegyületek használhatók magukban, vagy kettő vagy több keverékeként. Általában a nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát használata előnyös. Az alkáli vegyület mennyisége kb. 0,002-0,3 tömegrészt tesz ki, előnyösen 0,005-0,2, még előnyösebben 0,007-0,07 tömegrészt, ahol 1 tömegrész a citarabin-okfoszfát mennyisége.

A kemény kapszulába töltött megfelelő résztvevők aránya a következő: citarabin-okfoszfát: 5-50 tömeg%, előnyösen 10-47, még előnyösebben 20-40 tömeg%; a dezintegrátorként szereplő nagy molekulatömegű vegyület: 10-80 tömeg%, előnyösen 15-75, még előnyösebben 30-70 tömeg%, és az alkáli vegyület: 0,1 - 8,0 tömeg%, előnyösen 0,2-4,0 tömeg%. Az egyensúlyt egyéb adalékanyagok biztosítják, amelyek 0-84 tömeg% mennyiségben, előnyösen 1-74 tömeg%-kal vesznek részt.

Kemény kapszula készítmények előállításához más adalékanyagok, pl. vivőanyagok, ragasztó- és kenőanyagok is alkalmazhatók a készítményben. Vivőanyagokra példák a keményítők, pl. kukoricakeményítő, burgonyakeményítő, búzakeményítő, stb., valamint a cukrok, mint pl. laktóz, mannitol, glukóz, stb. A résztvevő vivőanyag mennyisége kb. 0,5-7 tömegrész, előnyösen 1-5 tömegrész lehet, ahol a citarabin-okfoszfát mennyisége 1 tömegrész.

Ragasztóanyagra (kötőanyagra) példák a vízőldékony cellulóz-éter származékai, pl. hidroxipropil-cellulóz, metilcellulóz, stb.; és a polivinil-pirrolidon, nátrium-alginát, keményítőragasztó (csiriz), amino-alkil-metakrilát kopolimer (Endragit), arabmézga, stb. A résztvevő ragasztóanyag mennyisége kb. 0,005-0,2 tömegrész, előnyösen 0,01-0,1 tömegrész lehet, ahol a citarabin-okfoszfát mennyisége 1 tömegrész. Kenőanyagként alkalmazható továbbá sztearinsav és sztearátok, mint pl. magnézium-sztearát, stb., talkum, leucin, karnauba viasz, kakaóvaj, polietilén-glikol, cetanol, paraffin, stb. A résztvevő kenőanyag mennyisége kb. 0,005-0,10 tömegrész, előnyösen 0,009-0,05 tömegrész lehet, ahol a citarabin-okfoszfát

menyisége 1 tömegrész.

A kemény kapszula készítmények előállításához előnyös citarabin-okfoszfátként a stabil kristályos citarabin-okfoszfát használata, amely nem higroszkópos, amint azt az alábbi bejelentésekben ismertették: 63-30315 számú japán szabadalmi bejelentés (Kokoku) és 4 812 560 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. A megfelelő résztvevőket az alábbiak szerint töltjük a kemény kapszulákba. A résztvevők általában nedves vagy száraz granulálással nyert granulátumok, amelyeket kemény kapszulákba csomagolunk, hogy megkapjuk a kívánt kemény kapszulákat.

A dózismeghatározás függ a páciens korától, testtömegétől, állapotától, és a kezelés céljától, stb. A terápiás dózis általában 25-500 mg napi dózissávban mozog felnőtténél, előnyösen 50-300 mg/nap/felnőtt, orálisan adagolva. Speciális metasztázi prevenció esetén a vegyület előnyösen kis dózisban adagolandó orálisan (pl. 50-100 mg/nap/felnőtt) hosszú időn át.

A továbbiakban a citarabin-okfoszfátnak mint a jelen találmány hatóanyagának farmakológiai tulajdonságait mutatjuk be a következő kísérleti példákra hivatkozva:

Kísérleti példa

Colon 26 jelű egér-colontumor metasztázisának megelőzésére való hatás

Módszer:

Tumorsejteket transzplantáltunk egérlépbe, hogy szelektíve a májban metasztatikus elváltozást idézzünk elő. Különböző kísérleteket közöltek a májmetasztázis visszaszorítása céljából végezhető kezelésekről (Kiyoshi Morikawa, "Transplantation of

human cancer in the spleen of nude mouse as a model for liver metastasis", *Oncologia*, 22(2), 100-102 (1989); L. Kopper és mtsai, Experimental Model for Liver Metastasis Formation Using Lewis Lung Tumor, *Journal of Cancer Research Clinical Oncology*, 103: 31-38 (1982).

A módszer felhasználásával a jelen találmány feltalálói előállítottak egy kísérleti modellt Colon 26 jelű egér-vastagbél-tumor májmetasztázisára és kiértékeltek a citarabin-okfoszfát májmetasztázis-megelőző hatását a Yamasa citarabinnal (Yamasa Shoyu K.K., ara-C) összehasonlítva, azaz a kezelt csoport túlélési napjainak arányát a kontroll csoport túlélési napjaihoz viszonyítva (élettartam megnövekedés: T/C%).

A szert egy nappal a tumorsejtek transzplantációja után adtuk. A hatóanyagot orálisan adagoltuk egymást követő öt (5) napon keresztül 160 mg/kg/nap dózisban citarabin-okfoszfát esetén, és folyamatosan öt (5) napon keresztül orálisan 200 mg/kg/nap dózisban ara-C esetén.

Amint az 1. táblázat mutatja, a citarabin-okfoszfát figyelemreméltó hatást mutatott az élettartam (túlélési idő) megnövekedésre az ara-C-hez viszonyítva, ami a metasztázis-prevenációs hatást mutatja. Az elhullott egerek boncolása megerősítette, hogy a máj minden esetben tumoros volt annyira, hogy az állat elvérzett, és más szervekben metasztázis nem volt megfigyelhető.

1. táblázat

A Colon 26 egér-vastagbél-tumor májmetasztázisára való preventív hatás

Csoport	Dózis	A túlélési napok középér- téke	T/C (%)
Kontroll csoport		14,0	100
Citarabin- okfoszfát	160 mg/kg/nap	29,0	207
ara-C	200 mg/kg/nap	18,0	129

Toxikológiai vizsgálat

Módszer

Citarabin-okfoszfátot adagoltunk orálisan nőstény szőrtelen egereknek 53,9 mg/kg/nap dózisban (összdózis: 1131,9 mg/kg) egymást követő 21 napon keresztül. Mind az öt egér életben volt 60 nap múlva is.

A továbbiakban a citarabin-okfoszfátnak, mint a jelen találmány hatóanyagának farmakológiai hatásait ismertetjük a klinikai vizsgálat alapján.

Klinikai vizsgálat

1. A primer májkarcinómában (hepatocelluláris karcinoma) szenvedő páciens (férfi, 71 éves, I. tádiumú szöveti állapot, előző kezelés nem volt) 200 mg/testtömegkg/nap dózisú citarabin-okfoszfátot mint hatóanyagot kapott folyamatosan két hétig, amit legalább két hetes szünet követett. Ezt az eljárást, amit egy ciklusnak tekintettünk, megismételtük. A hatások értékelése a két ciklus után komplett választ (CR) igazolt. Nem észleltünk szignifikáns mellékhatást.

A hatások értékelése a WHO karcinoma kezelés eredményeit ismertető kézikönyve (WHO Offset Publication No. 48, World Health Organization Geneva, 1979) szerinti módszerrel készült. A következő esetet ugyancsak ennek alapján értékeltük.

2. A vastagbél-tumorból származó májmetasztázisos beteget (nő, 61 éves, colectomizált, FT (Ftorafur) és FT kúp az előző kezelés során) citarabin-okfoszfáttal mint hatóanyaggal kezeltük az 1. eset szerinti egy ciklusnak megfelelően. A hatások összértéke minor válasz (MR) volt.

A kemoterápia hatásának értékelése az alábbiaknak megfelelően történik a WHO karcinoma kezelés eredményeit ismertető kézikönyve (WHO Offset Publication No. 48, World Health Organization Geneva, 1979) szerint.

Komplett válasz (CR): a tumor által okozott minden mérhető elváltozás és másodlagos elváltozás teljes megszűnése legalább 4 hétre új elváltozás megjelenése nélkül.

Részleges válasz (PR): A mérhető elváltozás mérete becslés szerint 50 %-kal vagy többel csökken két irányban, vagy 30 %-kal vagy többel csökken egy irányban legalább négy hétig a másodlagos elváltozás súlyosbodása vagy új elváltozás megjelenése nélkül.

Minor válasz (MR): A mérhető elváltozás méreteinek becsült csökkenése 50 % vagy több két irányban, vagy 30 % vagy több egy irányban kevesebb mint 4 hétre, vagy a mérhető elváltozás méretének 25 %-os vagy több, de 50 %-nál kisebb mértékű csökkenése észlelhető két irányban legalább 4 hétre.

Nincs változás (NC): A mérhető elváltozás méretének becsült csökkenése kisebb 50 %-nál két irányban mérve, vagy

kisebb 30 %-nál ill. max. 25 %-kal nő egy irányban mérve legalább 4 hétig a tumor okozta másodlagos elváltozás súlyosbodása és új elváltozás megjelenése nélkül.

Progresszív megbetegedés (PD): A mérhető elváltozás becsült növekedése 25 %-os vagy több vagy bármely új elváltozás megjelenése észlelhető.

A továbbiakban a jelen találmányt részletesen ismertetjük az alábbi példákon keresztül, de nem kívánjuk találmányunkat ezekre korlátozni.

1. példa

Gyógyászati készítmény előállítása

Alább bemutatjuk az orális készítmény egy megjelenési formáját, de a jelen találmány nem korlátozódik erre.

103 mg citarabin-okfoszfátot összekevertünk 157 mg kismértékben szubsztituált hidroxipropil-cellulózzal mint dezintegrátorral, 3 mg hidroxipropil-cellulózzal mint ragasztóanyaggal és 1 mg vízmentes nátrium-karbonáttal mint stabilizátorral és 1 mg magnézium-sztearáttal mint kenőanyaggal, majd a keveréket kemény kapszulákba töltjük, és így orális adagolásra szolgáló kapszula készítményt állítunk elő.

Ipari alkalmazhatóság

Amint azt a fentiekben részletesen ismertettük, a jelen találmányban aktív hatóanyagként használt citarabin-okfoszfát preventív hatást mutat karcinoma májmetasztázissal szemben, és egyértelműen kiváló hatásúnak mutatkozik primer vagy metaésztatikus májrák kezelésében. A citarabin-okfoszfát így

várhatóan preventív szer karcinoma májmetasztázis kialakulásának veszélye esetén, illetve terápiás szer májrákban.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyászati készítmény karcinoma máj metasztázis megelőzésére, valamint gyógyászati készítmény májrák kezelésére, mely hatóanyagként az (I) képletű citarabin-okfoszfátot tartalmazza.

2. Eljárás karcinoma májmetasztázis megelőzésére, valamint eljárás májrák kezelésére, azzal jellemezve, hogy az (I) képletű citarabin-okfoszfát hatékony dózist adagoljuk.

3. A citarabin okfoszfát felhasználása olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely karcinoma májmetasztázis prevenciójára szolgál, valamint olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely májrák kezelésére szolgál, és amely az (I) képletű citarabin-okfoszfátot tartalmazza hatóanyagként.

4. Eljárás olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely karcinoma májmetasztázis prevenciójára szolgál, valamint olyan gyógyászati készítmény előállítására, amely májrák kezelésére szolgál, azzal jellemezve, hogy citarabin-okfoszfátot mint hatóanyagot egy adalékanyaggal vagy egy vivőanyaggal keverjük össze.

A meghatalmazott:

45

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.