



HU000026022T4

(19) **HU****MAGYARORSZÁG****Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala**(11) Lajstromszám: **E 026 022**(13) **T4**

EURÓPAI SZABADALOM SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA

(21) Magyar ügyszám: **E 08 742616**(22) A bejelentés napja: **2008. 04. 08.**(51) Int. Cl.: **A61K 31/436** (2006.01)**A61P 35/00** (2006.01)

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

EP 20080742616

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 08/004501

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

EP 2144611 A1 **2008. 10. 16.**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 08124125

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

EP 2144611 B1 **2015. 06. 17.**

(30) Elsőbbségi adatok:

922759 P **2007. 04. 10.** **US**

(73) Jogosult(ak):

Wyeth LLC, New York, NY 10017-5755 (US)

(72) Feltaláló(k):

DUKART, Gary, Ambler, PA 19002 (US)**GIBBONS, James, Joseph, Jr., Westwood, NJ 07675 (US)****BERKENBLIT, Anna, Needham, MA 02494 (US)****FEINGOLD, Jay, Marshall, Wynnewood, PA 19096 (US)**

(74) Képviselő:

Lengyel Zsolt, DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest

(54)

Temsirolimus daganatellenes aktivitása papilláris vesesejtrákban

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk (1))

A kijavított fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Magyar Szabadalmi Hivatal nem vizsgálta.

A kijavított fordítás szerinti oltalom a Magyar Szabadalmi Hivatal által közölt hatósági tájékoztatástól (fordításkijavítás közzétételi napjától) hatályos. (1995. évi XXXIII. törvény 84/K § (1))

Temsirolimus daganatellenes aktivitása papilláris vesesejtrákban

A találmány háttere

[0001] A CCI-779 a rapamicin 42-észtere 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavval, a rapamicin gyógyászati olyan észtere, amely jelentős gátló hatást mutatott a daganatnövekedésre mind *in vitro*, mind *in vivo* modellekben. Ezt a vegyületet jelenleg általánosan temsirolimus néven ismerik. A CCI-779 alkalmazását leírták önmagában [lásd például az US 7,189,735 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratot] vagy kombinációban más hatóanyagokkal [lásd például a közzétett US 2004-0258662 A1 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést].

[0002] A vesesejt karcinóma (RCC) a leggyakoribb primer rosszindulatú neoplazma felnőttekben, ami az összes rosszindulatú vesedaganat több mint 85%-át, és az összes felnőtt rosszindulatú rendellenesség 2%-át teszi ki. A vese daganatos rosszindulatú rendellenességeinek többsége a tubuláris epitéliumból származik és számos elkülöníthető altípusra osztható a 'WHO International Histological Classification of Kidney Tumors' irodalmi helyen definiált morfológiai jellemzők alapján.

[0003] A leggyakoribb altípus, a világos-sejtes vesesejt karcinóma (cRCC) az összes RCC megközelítőleg 70-75%-t teszi ki. A papilláris vesesejt karcinóma (pRCC) a második leggyakoribb típus az esetek ~15%-ával, amit a kromofób (~5%), oncocitoma (~3%) és gyűjtőesőví (~2%) követ.

[0004] A pRCC-t hisztológiailag fibrovaszkuláris magokat papilláris konfigurációban elrendezett daganatsejtek jelenléte jellemzi. A pRCC daganatok többsége lassú lefolyású és korlátozott az áttétek és a halálozás kockázata, de egy jelentős részük agresszív viselkedést mutat [X. J. Yang és mtsai., *Cancer Res.* 65, 5628 (2005)]. A pRCC kezelése még mindig problémás. Mindmáig nincs hatásos terápia az előrehaladott pRCC-ben szenvedő páciensek számára, és a pRCC-s pácienseket általában kizárják a klinikai vizsgálatokból, amelyeket általában a gyakoribb világos-sejtes vesesejt karcinómára terveznek.

[0005] A multi-kináz inhibitorokat — Sorafenib (Nexavar™) és Sunitinib (Sutent™) — engedélyezte az FDA előrehaladott vesesejt karcinómában és metasztázisos veserákban szenvedő páciensek kezelésére. Mindkét inhibitor a VEGF, PDGFR és mások kismolekulás multi-receptor kináz inhibitora, és javított progresszió-mentes túlélést és csökkent toxicitási profilt demonstrált a hagyományos citokin terápiák némelyikéhez hasonlítva. Azonban ezekbe a klinikai vizsgálatokba csak világos-sejtes patológiájú pácienseket vontak be és kizárták a nem-világos-sejtes patológiájú pácienseket.

[0006] Amire szükség van az hatásos eljárások nem-világos-sejtes vesesejt rákok kezelésére.

A találmány összefoglalása

[0007] A találmány tárgya eljárás nem-világos-sejtes vesesejt rákok, például papilláris vesesejt karcinóma kezelésére, az mTOR inhibitor CCI-779 (temsirolimus) alkalmazásával.

[0008] A találmány tárgyát képezi továbbá az mTOR inhibitor CCI-779 (temsirolimus) nem-világos-sejtes vesesejt rákok, nevezetesen papilláris vesesejt karcinóma kezelésében vagy annak kezelésére szolgáló gyógyszer gyártásában történő alkalmazásra emlősen

[0009] Egy aspektusában a találmány tárgya CCI-779, örökletes I-es típusú papilláris vesesejt karcinóma kezelésében történő alkalmazásra. Egy még további aspektusában a találmány tárgya CCI-779, örökletes I-es típusú papilláris vesesejt karcinóma kezelésében történő alkalmazásra. Egy még másik aspektusában a találmány tárgya CCI-779, szórványos papilláris vesesejt karcinóma kezelésében történő alkalmazásra.

[0010] A találmány még más aspektusai és előnyei nyilvánvalóak a találmány következő részletes leírásából.

A találmány részletes leírása

[0011] A találmány tárgya egy rapamicin-származék, a CCI-779 alkalmazása papilláris vesesejt karcinóma alanyban való kezelésében vagy annak kezelésére szolgáló gyógyszer gyártásában, például örökletes I-es típusú pRCC, örökletes II-es típusú pRCC kezelésére, beleértve a szórványos pRCC-t és beleértve olyan pRCC-t is, amely korábban kezeletlen volt, nehezen kezelhető vagy előrehaladott.

[0012] A találmány szerinti értelemben a "kezelés" kifejezés alatt papilláris vesesejt neoplazmában szenvedő emlős kezelését értjük az emlősnek CCI-779 hatásos mennyiségének a biztosításával a neoplazma kiirtásának és/vagy az emlős túlélésének a meghosszabbításának és/vagy az emlős tüneti kezelésének céljából.

[0013] A leírás szerint értelemben a papilláris vesesejt karcinóma tovább osztályozható I-es és 2-es altípusba, és ezen altípusok keverékeként lehet jelen. Az I-es típust papillárból és tubulus szerű képletekből állóként jellemezzük, amelyeket halvány citoplazmájú, kis ovális sejtmagú és jelentéktelen nukleólusú kis sejtek borítanak, gyakori glomeruloid papillákkal, papilláris ödémával, 'habos' makrofágokkal a papilláris magokban és homoktestekkel. A 2-es típust nagy sejtekkel borított papillárból állóként jellemezzük, jelentős eozinofil citoplazmával és pszeudo-stratifikációval. A PRCC előfordulhat mind szórványos (nem öröklődő), mind öröklődő formában is.

[0014] A találmány szerinti értelemben a "biztosít" kifejezés alatt a CCI-779 biztosításával kapcsolatosan a CCI-779 közvetlen hatását értjük, vagy olyan prodrug, származék vagy analóg hatását, amely a CCI-779 hatásos mennyiségét alakítja ki a szervezetben.

[0015] A találmány szerinti értelemben a "korábban kezeletlen" kifejezés alatt páciensekben lévő olyan neoplazmákat értünk, amelyek nem voltak még kezelve az adott neoplazmának megfelelő standard, szisztémás kemoterápiával vagy más engedélyezett vagy kísérleti kezelésekkkel.

[0016] A találmány szerinti értelemben a "nehezen kezelhető" kifejezés alatt páciensekben lévő olyan neoplazmákat értünk, amelyek tipikusan továbbfejlődtek az adott neoplazmának megfelelő standard kemoterápiával való kezelést követően.

[0017] A leírás szerint értelemben a CCI-779 kifejezés alatt rapamicin 42-észtert értünk 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavval (temsirolimus), és magában foglalja annak prodrugjait, származékait, gyógyszeriatilag elfogadható sóit vagy analógjait. A "CCI-779" és "temsirolimus" kifejezéseket felcserélhető módon alkalmazzuk a leírásban.

[0018] A temsirolimus előállítását az US 5,362,718 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetik. A temsirolimus régióspecifikus szintézisét az US 6,277,983 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban ismertetik. A temsirolimus még másik régióspecifikus szintézisét ismertetik az US 10/903062 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, amelyet 2004. július 30-án jelentettek be [publikálva US 2005-0033046-A1 számú amerikai egyesült államokbeli közzétételi iratként 2005. február 10-én], és a megfelelő WO 2005/016935 számú nemzetközi közzétételi iratban (publikálva 2005. április 7-én).

[0019] Egy megvalósítási mód szerint a temsirolimus öröklődő I-es típusú papilláris vesesejt karcinóma kezelésében van biztosítva. Egy másik megvalósítási mód szerint a temsirolimus öröklődő II-es típusú papilláris vesesejt karcinóma kezelésében van biztosítva. Egy még másik megvalósítási mód szerint a temsirolimus szórványos papilláris vesesejt karcinóma kezelésében van biztosítva. Egy még másik megvalósítási mód szerint

a papilláris vesesejt karcinóma korábban kezeletlen volt. Egy másik megvalósítási mód szerint a papilláris vesesejt karcinóma előrehaladott.

[0020] Egy másik aspektusban a papilláris vesesejt karcinóma rossz-kockázatú tulajdonságokkal párosul, azaz megrövidült páciens-túlélés prognosztikus faktoraival. További megvalósítási módok szerint a rossz-kockázatú tulajdonságok közé tartozik: a megnövekedett szérumban a laktát-dehidrogenáz szint; csökkent hemoglobinszint; megnövekedett szérumban a kalcium; a kezdeti diagnózistól a randomizálásig eltelt idő kevesebb mint egy év; 70 vagy az alatti Karnofsky érték; és több szervhelyre kiterjedő metasztázisok.

[0021] Egy megvalósítási mód szerint a temsirolimus egyedüli hatóanyagként van beadva, például más kemoterápiás szerek kizárásával, mint például alkiláló szerek; hormonális szerek (azaz esztramustin, tamoxifen, toremifen, anasztrozol vagy letrozol); antibiotikumok (plikamicin, bleomicin, mitoxantron, idarubicin, daktinomycin, mitomicin vagy daunorubicin); antimetabolitok (vinblasztin, vinkrisztin, tenipozid vagy vinorelbín); topoizomeráz inhibitorok (topotekán, irinotekán, etopozid vagy doxorubicin); és más szerek (hidroxiurea, trasztuzumab, aletretamin, rituximab, paklitaxel, docetaxel, L-aszparagináz vagy gentuzumab ozogamicin); biokémiai modulálószer, imatinib, EGFR inhibitorok, mint például EKB vagy más multi-kináz inhibitorok, például amelyek szerin/treonin és receptor tirozin kinázokat céloznak, mind daganatsejtekben és a daganatok ereiben, vagy immunmodulátorok (interferonok, IL-2 vagy BCG). Az interferonok példái közé tartozik az interferon α (alfa interferon), interferon β , interferon γ és ezek keverékei.

[0022] Egy másik megvalósítási mód szerint a CCI-779 az egyedüli anti-neoplasztikus szer. Egy másik megvalósítási mód szerint a CCI-779 további hatóanyagokkal együtt van biztosítva, feltéve, hogy a további hatóanyag nem interferon, például alfa interferon.

[0023] Amint az tipikus onkológiai kezeléseknél, az adagolási sémákat szigorúan monitorozza kezelőorvos, számos tényező alapján, beleértve a betegség súlyosságát, a betegségre adott reakciót, a kezeléssel kapcsolatos bármilyen toxicitást, kórt, és a páciens egészségi állapotát. Előreláthatóan a temsirolimus kiindulási i.v. infúziós dózisa körülbelül 1 - 250 mg, körülbelül 5 és körülbelül 175 mg vagy körülbelül 5 és körülbelül 25 mg közötti, amikor heti adagolási sémában van beadva. Egy megvalósítási mód szerint a dózis 1 - 250 mg hetente. Egy további megvalósítási mód szerint a dózis 25 mg hetente. Más adagolási sémák és variációk elképzelhetők, és az orvos irányítása mellett lesznek meghatározva. Előnyös, ha a temsirolimus i.v. infúzióval vagy orálisan van beadva, előnyösen tabletták vagy kapszulák formájában. Egy megvalósítási mód szerint a beadás hetenkénti 1-24 hónapon keresztül. Azonban más kezelési időszakok is megfelelőek és szakember számára ismertek.

[0024] Az adagolási sémák várhatóan változnak a beadási út függvényében. Előreláthatólag a temsirolimus találmány szerint hasznos orális dózisa 10 mg/hét és 250 mg/hét, körülbelül 20 mg/hét és körülbelül 150 mg/hét, körülbelül 25 mg/hét és körülbelül 100 mg/hét vagy körülbelül 30 mg/hét és körülbelül 75 mg/hét közötti. A rapamicin esetében az előrelátható orális dózis 0,1 mg/nap és 25 mg/nap közötti. A pontos dózisokat a beadó orvos határozza meg a kezelendő egyénnel kapcsolatos tapasztalatai alapján.

[0025] A találmány szerint hasznos temsirolimust tartalmazó orális készítmények bármilyen hagyományosan alkalmazott orális formában lehetnek, beleértve tabletták, kapszulák, bukkális formák, pasztillák, cukorkák és orálisan adott folyadékok. A kapszulák a hatóanyag(ok) más inert töltőanyagokkal és/vagy hígítószerrel való keverékeit tartalmazhatják, mint például gyógyszerileg elfogadható keményítők (például kukorica, burgonya vagy tápióka keményítő), cukrok, mesterséges édesítőszer, porított cellulózok, mint például kristályos és mikrokristályos cellulózok, lisztek, zselatinok, gumik, stb. A hasznos tabletták készítmények hagyományos

présseléses, nedves granulálási vagy száraz granulálási eljárásokkal állíthatók elő, és gyógyászati lag elfogadható hígítószereket, kötőszereket, kenőanyagokat, bomlasztószereket, felszínmódosító szereket (beleértve felületaktív anyagokat), szuszpendáló vagy stabilizáló szereket tartalmaznak, amelyek nem korlátozó példái közé tartozik a magnézium-sztearát, sztearinsav, talkum, nátrium-lauril-szulfát, mikrokristályos cellulóz, karboximetilcellulóz kalcium, polivinilpirrolidon, zselatin, algasav, akácia gumi, xantán gumi, nátrium-citrát, komplex szilikátok, kalcium-karbonát, glicin, dextrin, szacharóz, szorbit, dikalcium-foszfát, kalcium-szulfát, laktóz, kaolin, mannit, nátrium-klorid, talkum, száraz keményítők és porított cukrok. Az előnyös felszínmódosító szerek közé tartoznak a nemionos és anionos felszínmódosító szerek. A felszínmódosító szerek nem korlátozó szemléltető példái közé tartozik a poloxamer 188, benzalkónium-klorid, kalcium-sztearát, cetosztearil-alkohol, cetomakrogol emulgeáló viasz, szorbitán észterek, kolloidális szilícium-dioxid, foszfátok, nátrium-dodecilszulfát, magnézium-alumínium-szilikát és trietanolamin. A leírás szerint orális kiserelések szokásos késleltető vagy időzített felszabadulású kisereléseket alkalmazhatnak a hatóanyag(ok) felszívódásának megváltoztatására. Az orális kiserelés magában foglalhatja a hatóanyag vízben vagy gyümöclében történő beadását, amely szükség szerint megfelelő szolubilizálószereket vagy emulgeálószereket tartalmaz. A rapamicin 42 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavas észtere esetében előnyös orális kisereléseket az US 2004/0077677 A1 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben ismertetik, publikálva 2004. április 22-én.

[0026] Bizonyos esetekben kívánatos lehet a temsirolimus készítménynek közvetlenül a légutakba történő beadás aeroszol formájában.

[0027] Egy temsirolimus készítmény beadható parenterálisan vagy intraperitoneálisan is. E hatóanyagok oldatait vagy szuszpenzióit szabad bázis vagy gyógyászati lag elfogadható só formájában előállíthatjuk vízben alkalmasan összekeverve felületaktív anyaggal, mint például hidroxi-propilcellulózzal. Diszperziókat is előállíthatunk glicerínben, folyékony polietilén-glikolokban és ezek olajokban lévő keverékeiben. Közöséges tárolási és alkalmazási körülmények között ezek a preparátumok tartósítószeret tartalmaznak a mikroorganizmusok növekedésének megelőzésére.

[0028] Az injektálásra alkalmas gyógyászati formák közé tartoznak steril vizes oldatok vagy diszperziók és steril porok a steril injektálható oldatok vagy diszperziók rögtönzött előállítására. Minden esetben a formának sterilnek kell lennie és annyira folyékonynak kell lennie, hogy fecskendőbe könnyen felszívható legyen. Stabílnak kell lennie a gyártás és tárolás körülmények között és tartósnak kell lennie a mikroorganizmusok, mint például baktériumok és gombák szennyező hatásai ellen. A hordozó oldószer vagy diszperziós közeg lehet, amely például vizet, etanolt, poliolt (például glicerint, propilén-glikolt és folyékony polietilén-glikolt), ezek alkalmas keverékét és növényi olajakat tartalmaz. A rapamicin 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavas 42-észtere esetében előnyös injektálható kisereléseket az US 2004/0167152 A1 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben ismertetik, publikálva 2004. április 22-én.

[0029] A leírás céljából a transzdermális beadás alatt értendő minden olyan beadás, amely a test felszínén és a testüregek belső felületén keresztül történik, beleértve az epitélialis és nyálkahártyai szöveteket. Az ilyen beadásokat végrehajthatjuk a jelen vegyületekkel, vagy gyógyászati lag elfogadható sóikkal, kenőcsökben, krémekben, habokban, tapaszokban, szuszpenziókban, oldatokban és kúpokban (rektális és vaginális).

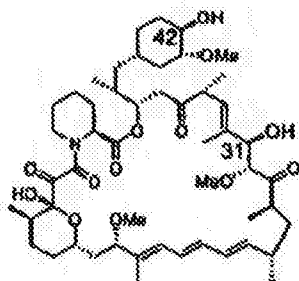
[0030] A transzdermális beadást olyan transzdermális tapasz alkalmazásával érhetjük el, amely a hatóanyagot és a hatóanyaghoz képes inert hordozót tartalmaz, nem toxikus a bőrre, és lehetővé teszi a szer bejuttatását a bőrön át a véráramba történő szisztémás felszívódás céljából. A hordozó számos formában lehet, mint például krémek

és kenőcsök, paszták, gélek és elzáró eszközök. A krémek és kenőcsök viszkózus folyadékok vagy félszilárd emulziók lehetnek, akár olaj-a-vízben, akár víz-az-olajban típusúak. A hatóanyagot tartalmazó abszorpciós porokat petróleumban vagy hidrophil petróleumban diszpergálva tartalmazó paszták is alkalmasak lehetnek. Különböző elzáró eszközöket alkalmazhatunk a hatóanyagnak a véráramba történő felszabadítására, mint például szemi-permeabilis membránnal bevont, hatóanyagot hordozóval vagy anélkül tartalmazó rezervoár vagy a hatóanyagot tartalmazó mátrix. Más elzáró eszközök ismertek a szakterületen.

[0031] Kúp készítményeket hagyományos anyagokból készíthetünk, beleértve kakaóvaját, viaszok hozzáadásával vagy anélkül a kúp olvadási pontjának megváltoztatására, és glicerint. Vízoldható kúp-alapanyagok is alkalmazhatók, mint például különböző molekulatömegű polietilén-glikolok.

[0032] Egy másik mTOR inhibitor is behelyettesíthető a temsirolimus helyett a leírás szerinti eljárásban alkalmazott eljárásban vagy készítményben. A leírás szerinti értelemben az **mTOR inhibitor** kifejezés alatt olyan vegyületet vagy ligandumot, vagy gyógyszerileg elfogadható sóját értünk, amely gátolja a sejtreplikációt a sejtciklus G1-ből S-be való előrehaladásának blokkolásával. A kifejezés magában foglalja a semleges triciklusos rapamicin vegyületet (sirolimus) és más rapamicin vegyületeket, beleértve például a rapamicin származékokat, rapamicin analógokat, más makrolid vegyületeket, amelyek gátolják az mTOR aktivitást, és minden vegyületet, amely a "rapamicin" kifejezés alábbi definíciójába beleértendő. Ezek közé tartoznak a "rapamicin"-hez szerkezetileg hasonló vegyületek, például hasonló makrociklusos vegyületek, amelyek módosítva lettek a terápiás hatás fokozására. FK-506 is alkalmazható.

[0033] A leírás szerinti értelemben a **rapamicin** kifejezés alatt immunosuppresszív vegyületek egy osztályát értjük, amelyek az alább bemutatott alap rapamicin magot tartalmaznak.



A rapamicin közé tartoznak olyan vegyületek, amelyek kémiai vagy biológiailag módosítva vannak a rapamicin mag származékának, és megtartják az immunosuppresszív tulajdonságaikat. Ennek megfelelő a **rapamicin** kifejezés magában foglalja a rapamicint, és a rapamicin észtereit, étereit, karbamátjait, oximjait, hidrazonjait és hidroxilaminjait, valamint olyan rapamicineket, amelyekben a a rapamicin mag funkció csoportjai módosítva lettek, például redukcióval vagy oxidációval. A **rapamicin** kifejezés magában foglalja a rapamicin gyógyszerileg elfogadható sóit is.

[0034] A **rapamicin** kifejezés magában foglalja a rapamicin 42- és/vagy 31-észtereit és étereit, amint a következő szabadalmakban ismertetik: alkil észterek (US 4,316,885 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat); aminoalkil észterek (US 4,650,803); fluorozott észterek (US 5,100,883); amid észterek (US 5,118,677); karbamát észterek (US 5,118,678); szilil észterek (US 5,120,842); aminodiészterek (US 5,162,333); szulfonát és szulfát észterek (US 5,177,203); észterek (US 5,221,670); alkoxiészterek (US 5,233,036); O-aril, -alkil, -alkenil és -alkinil éterek (US 5,258,389); karbonát észterek (US 5,260,300); arilkarbonil és alkoxikarbonil karbamátok (US 5,262,423); karbamátok (US 5,302,584); hidroxieszterek (US 5,362,718); zavart észterek (US

5,385,908); heterociklusos észterek (US 5,385,909); gem-diszubsztituált észterek (US 5,385,910); aminos alkán észterek (US 5,389,639); foszforilkarbamát észterek (US 5,391,730); karbamát észterek (US 5,411,967); karbamát észterek (US 5,434,260); amidino karbamát észterek (US 5,463,048); karbamát észterek (US 5,480,988); karbamát észterek (US 5,480,989); karbamát észterek (US 5,489,680); zavart N-oxid észterek (US 5,491,231); biotin észterek (US 5,504,091); O-alkil éterek (US 5,665,772); és a rapamicin PEG észterei (US 5,780,462). Ezen észterek és éterek előállítását feltárják a fent felsorolt szabadalmakban.

[0035] A rapamicin kifejezés magában foglalja a rapamicin 27-észtereit és étereit is, amelyeket az US 5,256,790 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratban tárnak fel. Ismertetnek C-27 keton rapamicineket is, amelyek redukálva vannak a megfelelő alkohollá, amely pedig a megfelelő észterre vagy éterre van konvertálva. Ezen észterek és éterek előállítását feltárják a fent felsorolt szabadalmokban. Szintén ide értendők a rapamicin oximjai, hidrazonjai és hidroxilaminjai, amint azokat az US 5,373,014, 5,378,836, 5,023,264, and 5,563,145 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratokban feltárják. Ezen oximok, hidrazonok és hidroxilaminok előállítását feltárják a fent felsorolt szabadalmakban. A 42-oxorapamicin előállítását az US 5,023,263 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat tárja fel.

[0036] Rapamicin példái közé tartozik például a rapamicin, 32-dezoxorapamicin, 16-pent-2-iniloxi-32-dezoxorapamicin, 16-pent-2-ililoxi-32(S)-dihidro-rapamicin, 16-pent-2-ililoxi-32(S)-dihidro-40-O-(2-hidroxietil)-rapamicin, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicin, rapamicin 42-észter 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavval (CCI-779), 40-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoát]-rapamicin, vagy gyógyszeriatilag elfogadható sója, amint az US 5,362,718 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat feltárja, ABT578, vagy 40-(tetrazolil)-rapamicin, 40-epi-(tetrazolil)-rapamicin, például amint a WO 99/15530 számú nemzetközi közzétételi irat feltárja, vagy rapamicin analógok, amint a WO 98/02441 és WO 01/14387 számú nemzetközi közzétételi iratok feltárják, például AP23573. Egy másik megvalósítási mód szerint a vegyület Certican[™] (everolimus, 2-O-(2-hidroxi)etil rapamicin, Novartis, US 5,665,772 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi irat).

[0037] A következő standard farmakológiai teszt eljárás alkalmazható annak meghatározására, hogy egy vegyület mTOR inhibitor-e, amint a leírás szerint definiáltuk. Növekedési faktorról stimulált sejtek kezelése mTOR inhibitorral, mint például rapamicin teljesen gátolja a szerin 389 foszforilációját, amint az Western blotlal bizonyítható és ily módon jó vizsgálati eljárást jelent az mTOR gátlásra. Ily módon növekedési faktorról (például IGF1) mTOR inhibitor jelenlétében stimulált sejtekből származó teljes sejtlizátumok nem mutatnak akrilamidgélben olyan csíkot, amely megjelölhető a p70s6K 389-es szerinjére specifikus ellenanyaggal.

[0038] Egy megvalósítási mód szerint a találmány tárgya CCI-779 hatásos mennyisége papilláris vesesejt karcinóma kezelésére ennek szükségét igénylő emlősből interferon alfa (α -interferon vagy α -IFN) hiányában. A találmány tárgyat képezi továbbá CCI-779 alkalmazása papilláris vesesejt karcinóma kezelési sémájában alkalmas gyógyszer gyártására ennek szükségét igénylő emlős számára, ahol a CCI-779 a séma egyedüli hatóanyaga. Egy még másik megvalósítási mód szerint a találmány tárgya a CCI-779 alkalmazása papilláris vesesejt karcinóma kezelési sémájában alkalmas gyógyszer gyártására ennek szükségét igénylő emlős számára, ahol a CCI-779 kombinációs sémában van, ahol a séma nem tartalmaz alfa interferont.

[0039] Egy további aspektusban a leírás terméket vagy gyógyászati csomagot ismertet, amely egy egyedi emlős számára való anti-neoplasztikus kezelési kúrát tartalmaz, amely egy vagy több tartályt tartalmaz, amely egy, 1-4 vagy több temsirolimus egységet tartalmaz egységdózis formájában. Egy másik aspektusban a gyógyászati

csomag egy egyedi emlős számára való anti-neoplasztikus kezelési kúrát tartalmaz, amely egy tartályt tartalmaz, amely egy temsirolimus egységet tartalmaz egységdózis formájában.

[0040] A készítmények csomagokban vagy készletekben vannak beadásra kész formában. Más aspektusban a találmány szerinti készítmények koncentráli formában vannak csomagokban, adott esetben a beadásra szolgáló végső oldat előállításához szükséges oldószerrel. Egy még másik aspektusban a termék találmány szerint hasznos vegyületet tartalmaz szilárd formában, és adott esetben egy külön tartályt alkalmas oldószerrel vagy hordozóval a találmány szerint hasznos vegyület számára.

[0041] Egy még másik aspektusban a fenti csomagok/készletek más komponenseket is tartalmaznak, például instrukciókat a termék feloldására, keverésére és/vagy beadására, más tartályokat, fecskendőket, tűket, stb. Más ilyen csomagok/készletek nyilvánvalóak a szakember számára.

[0042] A következő példák szemléltetik a találmányt.

Példa — CCI-779 mint egyedüli szisztémás hatóanyag nem-világos-sejtes vesesejt karcinóma ellen

[0043] Ebben a III-as fázisú klinikai vizsgálatban 26 országból származó 626 előrehaladott metasztázisos vesesejt karcinóma páciens randomizáltunk aIFN vagy CCI-779 (temsirolimus) csoportokban első-vonalbeli terápiára. Ez a csoport a páciensek nagyon rossz prognózisú csoportja, számos kockázati tényezővel a korai halálra. A páciensek 3 millió egység (MU) aIFN-t kaptak önmagában szubkután hetente 3-szor, amit megemeltünk 18 MU-ra, vagy hetente 25-mg CCI-779 intravénás infúzióval.

[0044] A vizsgálatra való alkalmassághoz hisztológiailag igazolt, előrehaladott (IV. stádiumú vagy visszatérő betegség) RCC volt szükséges, a betegség korábbi szisztémás terápiája nélkül. A központi idegrendszeri metasztázisú, korábbi RCC rákellenes terápiát kapott és a randomizálást megelőzően 4 héten belül korábbi vizsgálati terápiákat/szereket kapott alanyokat kizártuk a vizsgálatból.

[0045] E vizsgálat elsődleges célja a hatásosság volt az általános túlélés primer végpontjával. A vizsgálat másodlagos céljai voltak a biztonságosság, egészségi eredmények, és további hatásossági végpontok. A vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjai a progresszió-mentes túlélés, a reakció aránya (teljes vagy részleges válasz), klinikai hatás aránya, az általános reakció időtartama, a kezelés hatástalanságáig eltelt idő, és egészségi eredmények mérései. Ezenfelül az alanyok reakcióit értékeltük mindhárom kezelési ághban az AKT-mTOR útvonalban szerepet játszó fehérjék tumorbeli expressziójának szkrinélése alapján. Más tervezett és utólagos elemzéseket végeztünk a daganat hisztológiájára (világos-sejtes vs. nem-világos-sejtes), korra (65 éves vs. $\geq$ 65 éves) és prognosztikus kockázati csoportokra (közepes vs. rossz) gyakorolt hatások megállapítására.

[0046] Az alábbiak összefoglalják a kapott eredményeket (1. táblázat):

1. táblázat - Általános túlélést és progresszió-mentes túlélés III. fázisú vizsgálatban

Daganat hisztológia	Világos-sejtes		Egyéb	
	aIFN	TEMSR	aIFN	TEMSR
Páciensek, n (%)	170 (82)	169 (82)	36(18)	37(18)
OS medián, mo (95%CI)	8,2 (6,6, 10,4)	10,7 (8,5, 13,0)	4,3 (3,2, 7,3)	11,6 (8,9, 14,5)
OS HR, TEMSR:IFN (95%CI)		0,82 (0,64, 1,06)		0,49 (0,29, 0,85)

Daganat hisztológia	Világos-sejtes		Egyéb	
	αIFN	TEMSR	αIFN	TEMSR
PFS medián, mo (95% CI)	3,7 (2,5, 4,6)	5,5 (3,8, 7,1)	1,8 (1,6, 2,1)	7,0 (3,9, 8,9)
PFS HR, TEMSR:IFN (95% CI)		0,76 (0,60, 0,97)		0,38 (0,23, 0,62)

[0047] A különböző hisztológiájú páciensek aránya kiegyensúlyozott volt a vizsgálat különböző ágaiban (81% világos-sejtes; 13% meghatározatlan; 6% nem-világos-sejtes). A további altípus adatokkal rendelkezők közül 75% volt papilláris RCC. A nem-világos-sejtes daganatos páciensek esetében a medián általános túlélés (OS) és progresszió-mentes túlélés (PFS) hosszabb volt a CCI-779 (TEMSR) esetében az αIFN-nal szemben, és a kockázati arány (HR) rendre 0,82 és 0,76 volt. A többi daganat hisztológia esetében a medián OS és PFS szintén hosszabb volt a TEMSR esetében az αIFN-nal szemben, és a HR rendre 0,49 és 0,38 volt. A <65 éves páciensek között a medián OS és PFS hosszabb volt a TEMSR esetében az αIFN-nal szemben, és a HR rendre 0,62 és 0,61 volt. Nem volt különbség a TEMSR-el vagy αIFN-el kezelt ≥ 65 éves pácienseknél az OS vagy PFS esetében, de a TEMSR-nek jobb volt a mellékhatás profilja, mint az αIFN-ek.

[0048] A TEMSR 31%-al meghosszabbította a PFS-t a korábban kezeletlen világos-sejtes típusú, előrehaladott vesesejt karcinómás (advRCC)-páciensekben 0,76-os HR értékkel, ami arra utal, hogy a halálozás vagy a betegség progressziójának kockázata 24%-al csökkent. A TEMSR 22%-al javította az OS-t is a korábban kezeletlen világos-sejtes advRCC-ben szenvedő pácienseknél az αIFN-hez képest. A 0,82-es kockázati arány 18%-os csökkenésre utal a halálozási kockázatban azoknál a pácienseknél, akik TEMSR-t kaptak, összehasonlítva az αIFN-el.

[0049] A TEMSR önmagában 163%-al meghosszabbította PFS-t korábban nem kezelt nem-világos-sejtes advRCC-ben szenvedő páciensekben 0,38-as HR értékkel, ami arra utal, hogy a halálozás vagy a betegség progressziójának kockázata 62%-al csökkent. A TEMSR önmagában szintén 104%-al javította az OS-t a korábban kezeletlen nem-világos-sejtes advRCC-ben szenvedő pácienseknél az αIFN-hez képest. A 0,49-es kockázati arány 51%-os csökkenésre utal a halálozási kockázatban azoknál a pácienseknél, akik TEMSR-t kaptak, összehasonlítva az αIFN-el.

[0050] A <65 éves páciensek populációjában a TEMSR 61%-al meghosszabbította a PFS-t a korábban kezeletlen advRCC-ben szenvedő páciensekben. A 0,62-es kockázati arány arra utal, hogy a halálozás vagy a betegség progressziójának kockázata 38%-al csökkent. A <65 éves páciensek populációjában a TEMSR 64%-al javította az OS-t a korábban kezeletlen advRCC-ben szenvedő pácienseknél az αIFN-hez képest. A 0,61-es kockázati arány 39%-os csökkenésre utal a halálozási kockázatban azoknál a pácienseknél, akik TEMSR-t kaptak, összehasonlítva az αIFN-el.

Szabadalmi igénypontok

1. Rapamicin 42-észter 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavval (CCI-779), előrehaladott papilláris vesesejt karcinóma kezelésében történő alkalmazásra emlősben.
2. Az 1. igénypont szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol az előrehaladott papilláris vesesejt karcinóma a következők által alkotott csoportból van kiválasztva: örökklődő I-es típusú papilláris vesesejt karcinóma, örökklődő II-es típusú papilláris vesesejt karcinóma és szórványos papilláris vesesejt karcinóma.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol az előrehaladott papilláris vesesejt karcinóma a korábban kezeletlen előrehaladott papilláris vesesejt karcinóma.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol az előrehaladott papilláris vesesejt karcinóma rossz kockázatú tulajdonságokkal párosul.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol a CCI-779 intravénásan van beadva.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol a CCI-779 hetente van beadva 1-24 hónapon keresztül.
7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol a CCI-779 intravénásan van beadva 1-250 mg/hét dózisban.
8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol a CCI-779 intravénásan van beadva 25 mg/hét dózisban.
9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol a CCI-779 az egyedüli anti-neoplasztikus szer a sémában.
10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, ahol a CCI-779 az egyedüli hatóanyag a sémában.
11. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, amely továbbá magában foglal további hatóanyagot is, feltéve, hogy a további hatóanyag nem interferon.
12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti CCI-779 alkalmazásra, interferon alfa hiányában.
13. Rapamicin 42-észter 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropionsavval (CCI-779) alkalmazása előrehaladott papilláris vesesejt karcinóma emlősben történő kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására.

