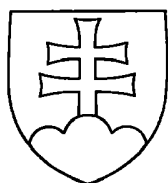


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: **9. 10. 1998**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/062 947**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **9. 10. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 9. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US98/21313**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/18961**

(11), (21) Číslo dokumentu:

467-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/47,
A61K 38/00,
A61K 31/175**

- (71) Prihlasovateľ: **BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC., Miami, FL, US;
THE UNITED STATES OF AMERICA, represented by THE SECRETARY DEPARTMENT OF
HEALTH & HUMAN SERVICES, Washington, DC, US;**
- (72) Pôvodca: **Striker Gary E., Miami, FL, US;
Striker Lilliane, Miami, FL, US;
Kortright Kenneth H., Pembroke Pines, FL, US;**
- (74) Zástupca: **Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prevencie nefrotoxicity spôsobenej cyklosporínmi a prípravkom takrolimus**

(57) Anotácia:

Je opísaný spôsob prevencie, zníženie alebo reverzia nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimusu cicavcovi ako pacientovi. Tento spôsob zahŕňa súčasné podávanie farmaceutického prípravku obsahujúceho účinné množstvo pentozanpolysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli tomuto pacientovi buď pred podaním, súčasne, alebo po podaní cyklosporínu alebo takrolimusu. Výhodná je orálna cesta podania. Celková denná dávka PPS alebo soli PPS je v rozmedzí od približne 2 do približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta od približne 140 do 3500 mg na deň u dospelého ľudského pacienta. Je tiež opísaný spôsob imunosupresívnej terapie u pacienta na zabránenie nefrotoxicity vyvolanej cyklosporínom alebo takrolimusom a kombinované farmaceutické prípravky, ktoré sa majú používať pri takejto terapii.

SPÔSOB PREVENIE NEFROTOXICITY SPÔSOBOVANEJ CYKLOSPORÍNMI A PRÍPRAVKOM TAKROLIMUS

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka spôsobov a farmaceutických prostriedkov používaných na zabránenie toxicity pre obličky spôsobovanej podávaním cyklosporínov alebo prípravku takrolimus.

Táto prihláška nárokuje prioritu predbežnej prihlášky č. 60/062 947 podanej 9. októbra 1997.

Doterajší stav techniky

Cyklosporíny sú neutrálne, lipofilné, cyklické undekapeptidy s molekulárnou hmotnosťou približne 1200. Používajú sa intravenózne alebo perorálne ako imunosupresíva na predĺženie prežitia alogénnych transplantátov zahŕňajúcich kožu, kostnú dreň, srdce, obličky, pankreas a ďalšie orgány rovnako tak ako pri liečbe autoimunitných ochorení.

Jedna zo základných kategórií nepriaznivých reakcií, ktoré nastávajú pri terapii cyklosporínmi, je renálna dysfunkcia a toxicita, ktorá predstavuje obmedzenie klinických aplikácií cyklosporínov. Napriek zlepšeniu jednoročného a dvojročného prežívania renálnych aloimplantátov sa priemerný polčas 8 rokov pre obličku z mŕtveho tela, ktorá funguje po jenom roku, príliš nezmenil pri používaní imunosupresie založenej na cyklosporínoch v posledných 15 rokoch. Nepriaznivé účinky cyklosporínov, najmä najbežnejšie užívaného cyklosporínu, cyklosporínu A (CyA), na dlhodobú štruktúru a funkciu obličky nemožno vylúčiť ako dôležitý faktor pri chronickom syndróme zlyhania aloimplantátu. Pozri Bennett a kol., *Kidney Intl.*, **50**, 1089-1100 (1996).

Zistilo sa, že CyA spôsobuje dávkovo závislý pokles renálnej funkcie u experimentálnych zvierat a u ľudí, ktorý je možné považovať za následok účinkov lieku pri vyvolávaní aferentnej arteriolárnej vazokonstrikcie a

v konečnom dôsledku pri znížení rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Avšak tieto akútne hemodynamické účinky, ktoré by mali byť do značnej miery kontrolovateľné presným sledovaním a dávkovaním pacientov, zrejme nie sú jedinými nepriaznivými následkami podávania CyA pre obličku. Nielen chorí, ktorí sa podrobujú terapii CyA kvôli zabráneniu odmietania transplantovaného orgánu, avšak aj chorí s autoimunitnými chorobami vykazujú rozvoj morfológických poškodení tvorených oblasťami pruhovanej tubulointersticiálnej fibrózy, tubulárnej atrofie a aferentnej arteriolopatie. Charakteristickým znakom nefropatie spôsobenej CyA sú také vaskulárne lézie, ktoré nemusia byť dávkovo závislé a ktoré je možné pozorovať u niektorých pacientov, ktorí dostávajú dávky len 2 až 4 mg/kg. Pozri Bennett a kol., tam tiež, Pankewycz a kol., *Kidney Intl.*, 50, 1634-1640 (1996).

Doteraz nebol uverejnený žiadny účinný spôsob, ktorý by pri chronickom podávaní CyA a ďalších cyklosporínov v terapeutických dávkach umožnil predísť závažným následkom nefrotoxicity. Uvažovalo sa, že antagonisty vápnika môžu modifikovať metabolizmus CyA umožnením použitia nižších dávok s dosiahnutím adekvátnej imunosupresie. Existujú aj návrhy, že dihydropyridínové blokátory kanálov vápenatých iónov môžu spomaľovať intersticiálnu fibrózu u príjemcov transplantovanej obličky bez ovplyvnenia cyklosporínového metabolizmu. Prospešný účinok týchto navrhovaných spôsobov liečenia nebol zistený, avšak pri chronickom podávaní antagonistov vápnika alebo blokátorov kanálov vápenatých iónov môžu nastať nepriaznivé účinky, ktoré obmedzujú ich použiteľnosť ako prídavných prostriedkov podávaných s cyklosporínmi, dokonca aj keby sa preukázala ich účinnosť pri predchádzaní poškodenia obličiek.

Podstata vynálezu

Predmetom tohto vynálezu je poskytnúť spôsob zabránenia alebo podstatného zníženia nefrotoxicity spôsobovanej podávaním cyklosporínov u cicavcov.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnúť spôsob podľa predchádzajúceho odseku, ktorý nielen zastavuje chorobný proces, avšak v skutočnosti tento proces obracia a spôsobuje regresiu poškodení.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnutie spôsobu podľa odsekov vyššie, ktorý umožňuje podávanie relatívne vysokých terapeuticky účinných dávok cyklosporínov pacientom, ktorí potrebujú cyklosporínovú terapiu, pri ktorej sa predchádza nefrotoxite a nefropatii spôsobovanej cyklosporínom.

Ďalším predmetom tohto vynálezu je poskytnutie spôsobu podľa predchádzajúcich odsekov s použitím komerčne dostupného farmaceutického prostriedku, ktorý je netoxický a u ktorého nie je pravdepodobnosť vyvolania závažných vedľajších účinkov.

Pri zvážení týchto zámerov a ďalších, ktoré budú zrejmé, čo sa uvádza nižšie, vynález spočíva stručne povedané v spôsobe prevencie zníženia či reverzie nefrotoxicity a renálnej dysfunkcie vyvolanej cyklosporínmi u cicavcov vystavených terapii cyklosporínmi, ktorý spočíva v tom, že sa im podáva účinné množstvo pentozanpolysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znižujúcej nefrotoxicitu. Preferovaným spôsobom podávania je perorálne podávanie PPS.

V ďalšom aspekte tento vynález spočíva v spôsobe liečenia cicavcov, ktorí potrebujú imunosupresívnu terapiu na zabránenie odmietnutia aloimplantátu alebo na liečenie autoimunitného ochorenia, súčasným podávaním účinného množstva cyklosporínu vyvolávajúceho imunosupresiu a účinného množstva PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na zníženie nefrotoxicity. Alternatívne je možné účinné množstvo podávať súčasne s FK-506 (Fujisawa), ktorý je tiež známy ako takrolimus a ktorý sa používa na zabezpečenie imunosupresie pri transplantácii orgánov, najmä pri transplantácii obličiek.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1A je mikrofotografia obličky krysy udržiavanej počas dvoch týždňov na diéte s nízkym obsahom sodíka a potom liečenej dennými injekciami CyA počas 45 d.

Obr. 1B je mikrofotografia obličky krysy udržiavanej počas dvoch týždňov na diéte s nízkym obsahom sodíka a potom liečenej dennými injekciami CyA a PPS (ELMIRON®) počas 45 d.

Obr. 2 je stĺpcový graf znázorňujúci kvantitatívne porovnanie miery intersticiálnej fibrózy (vyjadrenej v náhodne zvolených jednotkách) nájdennej pri morfometrickej štúdii obličiek krýs opísaných na obrázkoch 1A respektíve 1B.

Obr. 3 je stĺpcový graf znázorňujúci kvantitatívne porovnanie miery glomerulárneho objemu vyhodnoteného morfometrickou štúdiou obličiek krýs podľa údajov na obrázku 1A respektíve 1B.

Obr. 4A je mikrofotografia obličky krysy udržiavanej počas dvoch týždňov na diéte s nízkym obsahom sodíka a potom liečenej dennými injekciami CyA počas 15 d.

Obr. 4B je mikrofotografia obličky krysy udržiavanej počas dvoch týždňov na diéte s nízkym obsahom sodíka a potom liečenej dennými injekciami CyA a PPS (ELMIRON®) počas 15 d.

Obr. 5 je stĺpcový graf znázorňujúci kvantitatívne porovnanie počtu fibrinoidných poškodení zistených v obličkách krýs podľa opisu k obrázku 4A (kontroly) a 4B (ELMIRON®) a neliečenej skupiny krýs.

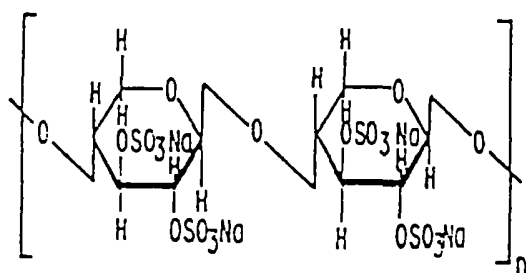
Obr. 6A je stĺpcový graf znázorňujúci hladiny CyA v krvi stanovené v priebehu 24-hodinového obdobia u skupiny krýs, ktoré dostávali žalúdočnou sondou CyA v olivovom oleji.

Obr. 6B je stĺpcový graf znázorňujúci hladiny CyA v krvi stanovené v priebehu 24-hodinového obdobia u skupiny krýs, ktoré dostávali žalúdočnou sondou CyA v olivovom oleji a PPS (ELMIRON®) vo vode.

Podrobný opis vynálezu

Pentozanpolysulfát je vysoko sulfátovaný polysyntetický polysacharid s molekulovou hmotnosťou v rozmedzí 1500 až 6000 daltonov v závislosti od spôsobu izolácie. PPS môže byť v rovnakej všeobecnej triede ako heparíny a heparinoidy, avšak existuje rad rozdielov v chemickej štruktúre, spôsobov odvodenia a fyzikálno-chemických vlastností medzi PPS a heparínom. Zatiaľ čo heparín sa obvykle izoluje z tkanív cicavcov, ako je hovädzia a prasacia svalovina, pečeň a črevá, PPS je polysyntetická zlúčenina, ktorej polysacharidový reťazec, xylán, sa extrahuje z kôry buka alebo iných rastlinných zdrojov a potom sa spracuje sulfatačnými prostriedkami, ako je kyselina chlór-sulfónová alebo sulfuryltrichlorid a kyselina. Po sulfatácii sa PPS obvykle spracuje hydroxidom sodným za získania sodnej soli.

Štruktúrny vzorec PPS sa uvádza nižšie:



Podľa znázornenia je PPS sulfátovaný lineárny polymér opakujúcich sa jednotlivých monomérov (D)-xylózy, pentózového cukru s 5 uhlíkmi vo forme pyranózového kruhu. Zatiaľ čo heparín otáča rovinu polarizovaného svetla doprava, PPS otáča svetlo doľava.

Pokiaľ ide o biologické vlastnosti, PPS predlžuje parciálny tromboplastínový čas a používa sa na prevenciu hĺbkovej venóznej trombózy, avšak má len približne jednu pätnástinu antikoagulačného účinku heparínu (pozri všeobecne Wardle, J. Int. Med. Res., 20, 361-370, 1992). Okrem iného sa tiež opisuje, že PPS je možné použiť na liečenie infekcií močových ciest a

intersticiálnej cystitídy (U.S. patent č. 5 180 715), v kombinácii s niektorým angiostatickým steroidom pri zastavovaní angiogenézy a kapilárneho bunkového alebo membránového úniku (U.S. patent č. 4 820 693), a pri liečení chronickej progresívnej vaskulárnej choroby (U.S. patent č. 5 643 892) vrátane fibrotických ochorení obličiek, ako je glomeruloskleróza.

Niektorí výskumní pracovníci dokázali, že PPS inhibuje proliferáciu buniek hladkého svalstva a znižuje hyperlipidémiu a na tomto základe uvažujú, že PPS môže byť prospešný pri profylaktickom použití na obmedzenie vytvárania aterosklerotických plátov, pri inhibícii mezangiálnych buniek a pri prevencii vytvárania kolagénu a glomerulosklerózy [Paul a kol., *Thromb. Res.*, **46**, 793-798 (1987), Wardle, tam tiež]. Nikto sa však skôr nezaoberal renálnym interstíciom alebo krvnými kapilármi (na rozdiel od inhibície proliferácie buniek) ani dôkazom, že je možné zadržať alebo zvrátiť akútne vaskulárne poškodenie a poškodenie obličiek, to znamená PPS, že sa o ňom v tejto súvislosti neuvažovalo. Navyše žiadna z predchádzajúcich úvah o možnom použití PPS pri ochoreniach vytvárajúcich lézie nebola podporená žiadnymi podstatnými vedeckými údajmi o účinnosti získaných na zdravých zvieratách, avšak bola miesto toho založená na štúdiách buniek izolovaných zo živočíšnych tkanív *in vitro*.

Napriek nedávnym objavom o použiteľnosť PPS pri inhibícii fibrózy a vytváraní jaziev (pozri napríklad Roufa a kol., U.S. patent č. 5 605 938), sa tieto poznatky týkajú potláčania invázie fibroblastov v koži a príbuzných tkanivách, avšak nie akútnych alebo chronických ochorení vytvárajúcich lézie buniek hladkého svalstva a/alebo renálneho interstícia, ktoré majú veľmi rozdielnu etiológiu a patológiu.

Tento vynález sa týka v svojom jednom aspekte alebo uskutočnení spôsobu zabránenia, zníženia alebo zvrátenia nefrotoxicity indukovanej cyklosporínmi alebo prípravkom takrolimus u cicavcov, ktorí sú na terapii cyklosporínmi alebo prípravkom takrolimus, a tento spôsob spočíva v podávaní týmto pacientom účinného množstva pentozanpolysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znižujúcej nefrotoxicitu. V svojom druhom aspekte či vyhotovení sa tento vynález týka spôsobu liečby pacientov vyžadujúcich terapiu cyklosporínmi, to znamená pacientov vyžadujúcich imunosupresiu na

zabránenie odmietnutia štepú alebo na liečenie imunitných chorôb, založeného na súčasnóm podávaní aspoň jedného cyklosporínu a účinného množstva PPS znižujúceho nefrotoxicitu.

Cyklosporíny sa v súčasnom období používajú alebo sú uznávané ako klinicky užitočné pri profylaxii odmietania orgánu, napríklad obličky, pečene, pankreasu, kostnej drene a alogénnych srdcových implantátov, na liečenie autoimunitných ochorení, napríklad reumatickej artritídy, systémového lupus erythematosus, sklerózy multiplex, myasthenia gravis, Crohnovej choroby a primárnej žľazovej cirhózy (pozri napríklad U.S. patent č. 5 204 329) a imunozápalových kožných ochorení, ako je psoriáza, atopická dermatitída, kontaktná dermatitída, ekzémová dermatitída, seboroická dermatitída, lichen planus, pemfigus, bulus pemfigoid, epidermolysis bullosa, urtikária (žihľavka), angioedémy, vaskulitídy, erytémy a kožná eozinofília (pozri napríklad U.S. patent č. 5 286 730).

Podľa tohto vynálezu sa cicavcovi, ktorý už dostáva alebo má dostávať cyklosporín na liečenie niektorého z vyššie opísaných chorobných stavov alebo na akúkoľvek klinickú indikáciu, podáva účinné množstvo PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znižujúcej nefrotoxicitu. Pojem „účinné množstvo znižujúce nefrotoxicitu,“ sa tu týka množstva PPS alebo jeho soli zahrnutého do farmaceutického prostriedku, ktoré je účinné pri podávaní raz alebo viackrát denne počas predpísaného časového obdobia (ktoré môže začať pred cyklosporínovou terapiou alebo v jej priebehu), na prevenciu alebo podstatné zníženie nefrotoxických účinkov podávaného cyklosporínu.

U ľudských pacientov je celkové denné množstvo podávaného PPS alebo soli PPS približne 2 až 50 mg/kg, prednostne približne 5 až 30 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta alebo približne 140 až 3500 mg na deň u dospelých pacientov (a prednostne približne 350 až 2000 mg) podávané v jednej dávke až v štyroch čiastkových dávkach, účinné na dosiahnutie terapeutického cieľa prevencie, zníženie či reverzie nefrotoxicity indukovanej cyklosporínom a nefropatie. U menších zvierat je možné dávkové rozmedzie upraviť na vyššie či nižšie hodnoty podľa telesnej hmotnosti, druhu a povahy stavu .

Preferovaným uskutočnením nového spôsobu liečenia je podávanie farmaceutického prostriedku pacientovi, zahŕňa účinné množstvo PPS alebo soli PPS a aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú inertnú pomocnú látku. Tento prostriedok môže byť v akejkoľvek štandardnej farmaceutickej dávkovej forme, avšak prednostne je vo forme na perorálne podávanie.

Dávkové formy pri perorálnom podávaní môžu zahŕňať konvenčné tablety, potáhané tablety, tobolky alebo drobné tabletky, tablety, drobné tobolky alebo drobné tabletky s oneskoreným uvoľňovaním, pastilky, kvapaliny, elixíry a akékoľvek ďalšie perorálne dávkové formy známe v odbore farmácie.

Farmaceuticky prijateľnými inertnými pomocnými látkami sú plnivá, spojivá, rozpúšťadlá, atď., ktoré neinterferujú s požadovanou účinnosťou PPS. Na úpravu veľkosti dávkovej formy je možné taktiež použiť plnivá, ako sú hlinky alebo kremičitá zemina.

Môžu sa požadovať ďalšie zložky, ako sú pomocné a nosné látky, na zaistenie žiadaných fyzikálnych vlastností dávkovej formy. Tieto fyzikálne vlastnosti sú napríklad rýchlosť uvoľňovania, textúra a veľkosť. Príklady pomocných a nosných látok použiteľných v perorálnych dávkových formách sú vosky, ako je včelí vosk, ricínový vosk, glykovosk a karnaubský vosk, celulóзовé látky, ako je metylcelulóza, etylcelulóza, karboxymetylcelulóza, acetát-ftalát celulózy, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza, polyvinylchlorid, polyvinylpyrolidón, stearylalkohol, glycerínmonostearát, metakrylátové zlúčeniny, ako je polymetakrylát, metylmetakrylát a etylénglykoldimetakrylát, polyetylénglykol a hydrofilné živice.

V prostriedkoch podľa tohto vynálezu sa požaduje prítomnosť aktívnej zložky PPS približne medzi 50 a 300 mg na dávkovú jednotku. Presné dávkovanie podávané každému pacientovi bude závisieť od stavu, ktorý sa má liečiť, a na fyzických vlastnostiach pacienta, ako je vek a telesná hmotnosť.

Účinnou farmaceutickou zložkou môže byť PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ, napríklad sodná soľ. Jednou z preferovaných perorálnych dávkových foriem na použitie pri spôsobe podľa tohto vynálezu sú želatínové tobolky ELMIRON® (Baker Norton Pharmaceuticals, Inc., Miami,

Florida), ktoré obsahujú 100 mg sodnej soli PPS a ako pomocné látky mikrokryštalickú celulózu a stearát horečnatý.

Aj keď sa preferuje perorálny spôsob podávania, zahŕňa opísaný spôsob liečenia taktiež podávanie PPS alebo jeho soli parenterálne, transdermálne, transmukóznou cestou alebo inými spôsobmi podávania, ktoré sú známe a konvenčne používané v odbore lekárstva a farmácie. Prostriedky podľa tohto vynálezu môžu taktiež zahŕňať PPS vo farmaceuticky prijateľných parenterálnych, transdermálnych, transmukózných a ďalších konvenčných vehikulách a dávkových formách spolu s vhodnými inertnými rozpúšťadlami, pomocnými látkami a prísadami. Mnoho príkladov takýchto farmaceuticky prijateľných vehikúl je možné nájsť v Remington's Pharmaceutical Sciences (17. vydanie, 1985) a v ďalších štandardných textoch. Pri akomkoľvek spôsobe podávania alebo type farmaceutickej dávkovej formy je denné dávkové rozmedzie aktívnej zložky PPS od približne 2 do približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta alebo od približne 140 do približne 3500 mg u dospelého človeka a prednostne približne 5 až 30 mg/kg alebo približne 350 až 2000 mg, aj keď sa pri parenterálnom podávaní budú používať dávkové množstvá blízko dolnej hranice rozmedzia.

Farmaceutické prostriedky používané v spôsobe podľa tohto vynálezu môžu zahŕňať účinné zložky iné ako PPS alebo soli PPS, napríklad iné prostriedky, ktoré môžu byť použiteľné pri prevencii poškodenia obličky vyvolanej cyklosporínom alebo toxicitou.

V súlade s rôznymi uskutočneniami spôsobu podľa tohto vynálezu je možné prostriedok obsahujúci PPS (alebo soľ PPS) podávať pacientovi pred začatím terapie cyklosporínmi alebo prípravkom takrolimus (napríklad až niekoľko dní pred touto terapiou), súčasne s terapiou cyklosporínmi alebo prípravkom takrolimus a/alebo počas vhodného časového obdobia po skončení terapie cyklosporínmi alebo prípravkom takrolimus. V jednom preferovanom uskutočnení sa podáva aspoň jedna dávka PPS alebo soli PPS pacientovi v priebehu 24 h pred podaním, súčasne s podávaním alebo v priebehu 24 h po podávaní cyklosporínu alebo prípravku takrolimus. Prostriedok obsahujúci PPS sa môže podávať pacientovi súčasne s prostriedkom obsahujúcim cyklosporín alebo takrolimus, avšak v oddelenej dávkovej forme, alebo sa môže podávať

pacientovi v iných denných časoch ako sa podáva prostriedok obsahujúci cyklosporín alebo takrolimus.

Alternatívne je možné v ďalšom uskutočnení podľa tohto vynálezu podávať kombináciu PPS alebo soli PPS a dávkovej formy cyklosporínu (alebo prípravku takrolimus) cicavcovi, ktorý potrebuje imunosupresívnu terapiu. Takéto kombinované dávkové formy obsahujú účinné množstvo buď cyklosporínu alebo prípravku takrolimus vyvolávajúce imunosupresiu, napríklad približne 25 až 200 mg cyklosporínu, prednostne CyA. Kombinované dávkové formy tiež obsahujú účinné množstvo PPS alebo soli PPS znižujúce nefrotoxicitu, napríklad približne 50 až približne 500 mg. Takéto dávkové formy môžu byť v akejkolvek vhodnej forme na perorálne alebo parenterálne podávanie alebo sa môžu podávať, ako je opísané vyššie, a môžu obsahovať akékoľvek farmaceuticky prijateľné plnivé, spojivé, rozpúšťadlá, vehikulá a ďalšie pomocné látky či inertné zložky, ktoré považuje za vhodné ten, kto má skúsenosť v odbore farmácie.

Cyklosporín, ktorý sa v súčasnej dobe najčastejšie používa v klinických aplikáciách na zaistenie imunosupresie alebo na liečenie autoimunitnej či imunozápalovej choroby, je CyA, uvádzaný tiež ako cyklosporín. Avšak podávanie prostriedku s PPS podľa tohto vynálezu súčasne s cyklosporínom na zabránenie nefrotoxicity sa môže podávať s ktorýmkoľvek cyklosporínom, napríklad s cyklosporínmi A až Z a s ich derivátmi. Ďalej je možné ktorýkoľvek z cyklosporínov A až Z alebo ktorýkoľvek iný cyklosporín použiť v kombinovanej dávkovej forme spolu s PPS alebo so soľou PPS v nových kombinovaných dávkových formách podľa tohto vynálezu. Vzhľadom na to, že intracelulárne signálne cesty a profil renálnej toxicity FK-506 alebo takrolimusu je podobný ako u CyA, je pravdepodobné, že toxicita súvisiaca s podávaním prostriedku takrolimus by sa tiež mala zlepšiť súčasným podávaním PPS alebo soli PPS.

Štruktúry cyklosporínov A až Z (všetko cyklické undekapeptidy) uvádza tabuľka 1.

Tabuľka 1

Cyklosporíny A-Z

Cyklo- spo- rín	Aminokyseliny										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Cy-											
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	Kys. Me- -aminook- tylova	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ukazujú účinnosť nového spôsobu prevencie alebo podstatného zníženia a reverzie nefrotoxicity vyvolanej cyklosporínmi, najmä arteriolárnych nekrotických lézií v obličkách. Tieto príklady sú len ilustračné a nie sú myslené tak, že by stanovovali látky, prostriedky alebo dávkové rozmedzia, ktoré je treba výlučne užívať pri praktickom uskutočnení tohto vynálezu.

Príklad 1

Dve skupiny krýs Sprague-Dawley dostávajú diétu s nízkym obsahom soli počas dvoch týždňov pred uskutočnením tejto experimentálnej štúdie a na tejto diéte sa udržiavajú počas celého obdobia trvania štúdie.

Prvá skupina (kontroly) potom dostáva injekčne 15 mg/kg/d CyA počas 45 d. Druhá skupina dostáva rovnakú dávku CyA ako prvá skupina, avšak súčasne dostáva denne injekciu 10 mg/kg PPS (ELMIRON®) počas 45 d. Na konci obdobia štúdie sa zvieratá utratia a ich obličky sa skúmajú mikroskopicky a vyhodnotia sa morfometricky.

Ako ukazuje mikrofotografia na obr. 1A a 1B, obličky krýs kontrolnej skupiny vykazujú veľké oblasti intersticiálnej fibrózy. Vo fibrotických oblastiach je uzatvorený malý počet zápalových buniek. Obličky krýs dostávajúcich CyA a ELMIRON® majú väčšinu tubulusov tesne usporiadaných ako v normálnom stave so zrejmým poklesom miery fibrózy alebo bunkového infiltrátu medzi tubulusmi.

Miera intersticiálnej fibrózy v každej z testovaných skupín sa hodnotí kvantitatívne morfometrickým vyšetrením obličiek. Ako ukazuje obr. 2, u krýs liečených prípravkom ELMIRON® dochádza približne k 50 % zníženiu intersticiálnej fibrózy.

Glomerulárny rozmer v obličkách krýs pri kontrole a u skupiny liečenej prípravkom ELMIRON® sa meria analýzou obrazu. S použitím štandardného morfometrického spôsobu sa postupne vyhodnocuje 50 glomerulov. Ako

ukazuje obr. 3, priemerný objem glomerulov v skupine dostávajúcej CyA aj ELMIRON® v injekciách je významne väčší ako glomerulárny objem u kontrolných zvierat, ktoré dostávali len CyA. To ukazuje, že PPS chráni glomeruly krýs v liečenej skupine pred ischemickou retrakciou spôsobenou CyA.

Príklad 2

Dve skupiny krýs Sprague-Dawley dostávajú diétu s nízkym obsahom sodíka počas dvoch týždňov pred začatím experimentálnej štúdie a na tejto diéte sa udržiavajú počas celého obdobia trvania štúdie. Prvá skupina (kontroly) potom dostáva 15 mg/kg/d injekčne CyA počas 15 d. Druhá skupina dostáva rovnakú dávku CyA ako prvá skupina, avšak tiež dostáva denne injekciu 10 mg/kg PPS (ELMIRON®) počas 15 d. Na konci obdobia štúdie sa zvieratá utratia a ich obličky sa mikroskopicky vyšetrujú.

Obr. 4A a 4B sú mikrofotografie ukazujúce prierezy glomerulov z obličiek krasy v kontrolnej skupine (obr. 4A) a zo skupiny liečenej prípravkom ELMIRON® (obr. 4B). Na obr. 4A je možné vidieť malú (aferentnú) arteriolu, ktorá má fibrinoidnú nekrózu zasahujúcu jej celú stenu vpravo od glomerula (v strede poľa).

Naproti tomu na obr. 4B nie sú žiadne lézie v aferentných a eferentných arteriolách pri glomerulárnom vaskulárnom póle.

Počet fibrinoidných lézií v aferentných arteriolách bol vyhodnotený v obličkách kontrolnej skupiny a skupiny liečenej prípravkom ELMIRON® rovnako tak ako v skupine normálnych neliečených krýs Sprague-Dawley. V každej obličke bolo vyhodnotené päťdesiat po sebe nasledujúcich oblastí vaskulárneho pólu. Ako ukazuje obr. 5, počet lézií nájdených v skupine liečenej prípravkom ELMIRON® bol signifikantne nižší ako v skupine zvierat, ktorá dostávala samotný CyA.

Príklad 3

Cieľom tejto štúdie je stanoviť, či má PPS účinok na gastrointestinálnu absorpciu CyA, ktorú je možné zisťovať na základe hladín CyA v krvi.

Jedna skupina desiatich krýs Sprague-Dawley dostávala CyA (10 mg/kg) sondou do žalúdka v olivovom oleji. Hladiny v celkovej krvi sa stanovujú u každého zvieraťa po 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h po podaní CyA. Koncentrácia CyA vo vzorkách sa meria metódou ELISA.

Priemerné hladiny CyA pre tieto skupiny ukazuje obr. 6A. Vrcholové hladiny v krvi sa dosahujú po čase od 5 do 8 h po podaní a vracajú sa k počiatočným hladinám po 24 h. Medzi jednotlivými zvieratami je značný rozdiel, čo je bežný nález u tejto formy CyA.

Druhá skupina 10 krýs Sprague-Dawley dostávala CyA (10 mg/kg) v olivovom oleji a PPS (ELMIRON®) 5 mg/kg vo vode sondou do žalúdka. Vzorky celkovej krvi od týchto zvierat sa odoberajú v rovnakých intervaloch ako pri kontrolnej skupine a merajú sa hladiny CyA. Rovnaké hodnoty pre skupinu v každom časovom intervale ukazuje obr. 6B.

Je možné zaznamenať, že krivka na obr. 6B je podobná krivke na obr. 6A, aj keď rozptyl hodnôt pre jednotlivé zvieratá je značne nižší. Tieto výsledky ukazujú, že súčasné podávanie perorálneho PPS s perorálnym CyA nepoškodzuje črevnú absorpciu CyA ani neznižuje dosiahnuté krvné hladiny. Podobne neovplyvňuje súčasné podávanie PPS únik CyA z krvnej plazmy.

Ukazuje sa teda, že sú zaistené spôsoby a prostriedky dosahujúce rôzne zámery tohto vynálezu, ktoré sú dobre prispôsobené na splnenie podmienok praktického použitia.

Pretože je možné uskutočniť rôzne uskutočnenia vyššie opísaného vynálezu a pretože je možné uskutočniť rôzne zmeny v uskutočneniach opísaných vyššie, je treba chápať, že všetky skutočnosti, ktoré sa tu opisujú, je nutné považovať za ilustračné a nie ako obmedzujúce.

To, čo je nárokované ako nové a požadované na ochranu patentom, sa uvádza v nasledujúcich nárokoch.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prevencie nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie vyvolanej podávaním prípravku cyklosporín alebo takrolimus cicavcovi, **vyznačujúci sa tým**, že tento spôsob zahŕňa súčasné podávanie farmaceutického prípravku tomuto cicavcovi obsahujúceho účinné množstvo pentozanpolysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znižujúcej nefrotoxicitu.

2. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že tento cicavec (pacient) už dostáva terapiu prípravkami cyklosporín alebo takrolimus.

3. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že tento pacient má dostávať terapiu prípravkami cyklosporín alebo takrolimus.

4. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa dávka tohto farmaceutického prostriedku obsahujúceho PPS alebo soľ PPS podáva pacientovi v priebehu 24 hodín pred podaním cyklosporínu alebo takrolimusu, súčasne s týmto podaním alebo 24 h po tomto podaní.

5. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa cyklosporín alebo takrolimus podáva pacientovi perorálne alebo parenterálne.

6. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že tento farmaceutický prostriedok obsahujúci PPS alebo soľ PPS sa podáva pacientovi perorálne alebo parenterálne.

7. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa cyklosporín volí zo skupiny zahŕňajúcej cyklosporíny A až Z.

8. Spôsob podľa nároku 7, **vyznačujúci sa tým**, že týmto cyklosporínom je cyklosporín A.

9. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa pacientovi podáva dostatočné množstvo opísaného farmaceutického prostriedku na zistenie celkovej dennej dávky približne 2 až približne 50 mg na kg telesnej hmotnosti pacienta alebo približne 140 až približne 3500 mg PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

10. Spôsob podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že táto denná dávka je približne 5 až približne 30 mg/kg alebo približne 350 až približne 2000 mg.

11. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že tento farmaceutický prostriedok je perorálne podávanou dávkovou formou.**

12. Spôsob podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým, že sa táto dávková forma volí zo skupiny obsahujúcej konvenčné tablety alebo tablety s oneskoreným uvoľňovaním, potahované tablety, tobolky, drobné tabletky, pastilky, kvapaliny a elixíry.**

13. Spôsob podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým, že táto dávková forma zahŕňa aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú inertnú zložku.**

14. Spôsob podľa nároku 13, **vyznačujúci sa tým, že touto inertnou zložkou je plnivo, spojivo, rozpúšťadlo, pomocná látka alebo nosná látka.**

15. Spôsob podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým, že táto dávková forma obsahuje približne 50 až približne 30 mg na jednotku PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.**

16. Spôsob podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým, že tento farmaceutický prostriedok je vo forme želatínovej tobolky obsahujúcej sodnú soľ PPS, mikrokryštalickú celulózu a stearát horečnatý.**

17. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že tento farmaceutický prostriedok je parenterálne podávanou dávkovou formou.**

18. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že touto farmaceuticky prijateľnou soľou je sodná soľ.**

19. Spôsob podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým, že týmto pacientom je človek.**

20. Spôsob zaisťovania imunosupresívnej terapie cicavcovi (pacientovi), ktorý potrebuje túto terapiu, pri súčasnej prevencii alebo znížení rozvoja nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie, **vyznačujúci sa tým, že sa tomuto pacientovi súčasne podáva účinné množstvo cyklosporínu alebo takrolimusu vyvolávajúce imunosupresiu a účinné množstvo pentozanpolysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znižujúcej ich nefrotoxicitu.**

21. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým, že sa dávka farmaceutického prostriedku obsahujúceho PPS alebo soľ PPS podáva**

pacientovi v priebehu 24 h pred podaním cyklosporínu alebo takrolimusu, súčasne s týmto podaním alebo v priebehu 24 h po tomto podaní.

22. Spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že sa tento cyklosporín alebo takrolimus podáva pacientovi perorálne alebo parenterálne.

23. Spôsob podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že sa tento farmaceutický prostriedok obsahujúci PPS alebo soľ PPS podáva tomuto pacientovi perorálne alebo parenterálne.

24. Spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že sa tento cyklosporín volí zo skupiny obsahujúcej cyklosporíny A až Z.

25. Spôsob podľa nároku 24, vyznačujúci sa tým, že týmto cyklosporínom je cyklosporín A.

26. Spôsob podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že sa pacientovi podáva dostatočné množstvo tohto farmaceutického prostriedku na zaistenie dávky približne 2 až približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti pacienta alebo približne 140 až približne 3500 mg PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

27. Spôsob podľa nároku 26, vyznačujúci sa tým, že táto dávka je približne 5 až približne 30 mg/kg alebo približne 350 až približne 2000 mg.

28. Spôsob podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že tento farmaceutický prostriedok je perorálne podávanou dávkovou formou.

29. Spôsob podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že tento farmaceutický prostriedok je parenterálne podávanou dávkovou formou.

30. Spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že touto farmaceuticky prijateľnou soľou je sodná soľ.

31. Spôsob podľa nároku 20, vyznačujúci sa tým, že týmto pacientom je človek.

32. Farmaceutický prostriedok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje účinné množstvo imunosupresívneho prostriedku vyvolávajúce imunosupresiu, zvoleného zo skupiny zahŕňajúcej cyklosporín alebo takrolimus, a účinné množstvo pentozanpolysulfátu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znižujúcej nefrotoxicitu.

33. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, vyznačujúci sa tým, že týmto imunosupresívnym prostriedkom je cyklosporín.

34. Prostriedok podľa nároku 33, vyznačujúci sa tým, že sa tento cyklosporín volí zo skupiny obsahujúcej cyklosporíny A až Z.

35. Prostriedok podľa nároku 34, vyznačujúci sa tým, že obsahuje približne 25 až približne 250 mg cyklosporínu a približne 50 až približne 500 mg PPS alebo soli PPS.

36. Prostriedok podľa nároku 35, vyznačujúci sa tým, že sa týmto cyklosporínom je cyklosporín A.

37. Prostriedok podľa nároku 32, ktorý je perorálne podávanou dávkovou formou.

38. Prostriedok podľa nároku 37, vyznačujúci sa tým, že sa táto dávková forma volí zo skupiny zahŕňajúcej konvenčné tablety alebo tablety s oneskoreným uvoľňovaním, poťahované tablety, tobolky, drobné tabletky, pastilky, kvapaliny a elixíry.

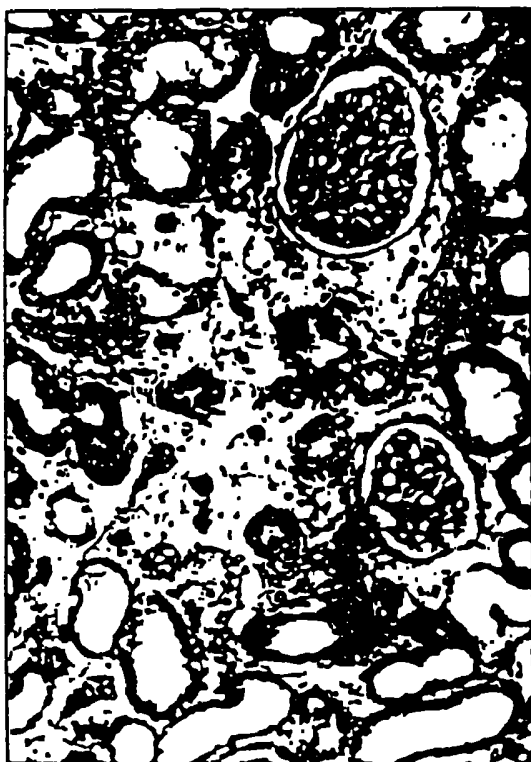
39. Prostriedok podľa nároku 37, vyznačujúci sa tým, že táto dávková forma zahŕňa aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú inertnú zložku.

40. Prostriedok podľa nároku 39, vyznačujúci sa tým, že touto inertnou zložkou je plnivo, spojivo, rozpúšťadlo, pomocná látka alebo nosná látka.

41. Prostriedok podľa nároku 32, ktorý je parenterálne podávanou dávkovou formou.

42. Prostriedok podľa nároku 32, vyznačujúci sa tým, že touto farmaceuticky prijateľnou soľou PPS je sodná soľ.

Obr. 1A



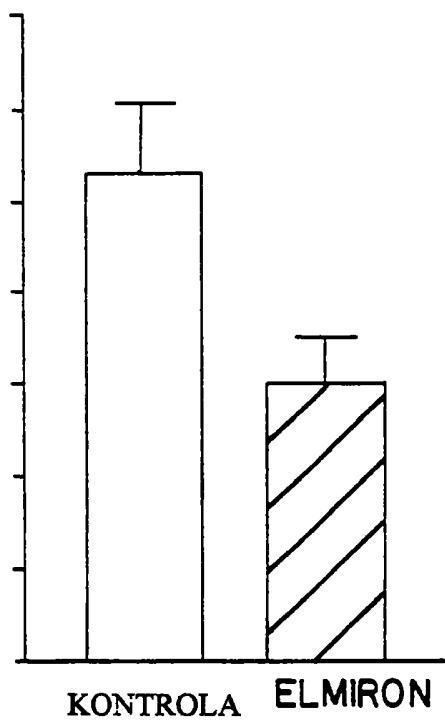
KONTROLA

Obr. 1B

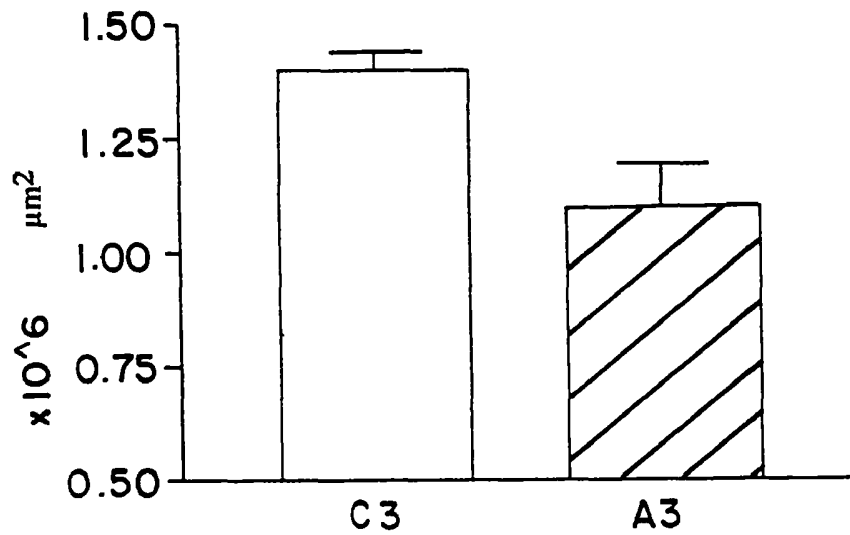


ELMIRON

Obr. 2



Obr. 3



□ C3, CSA (15mg/kg) + ELMIRON (10mg/kg) 45 D

▨ A3, CSA (15mg/kg) 45 D

Obr. 4A

Obr. 4B



CyA

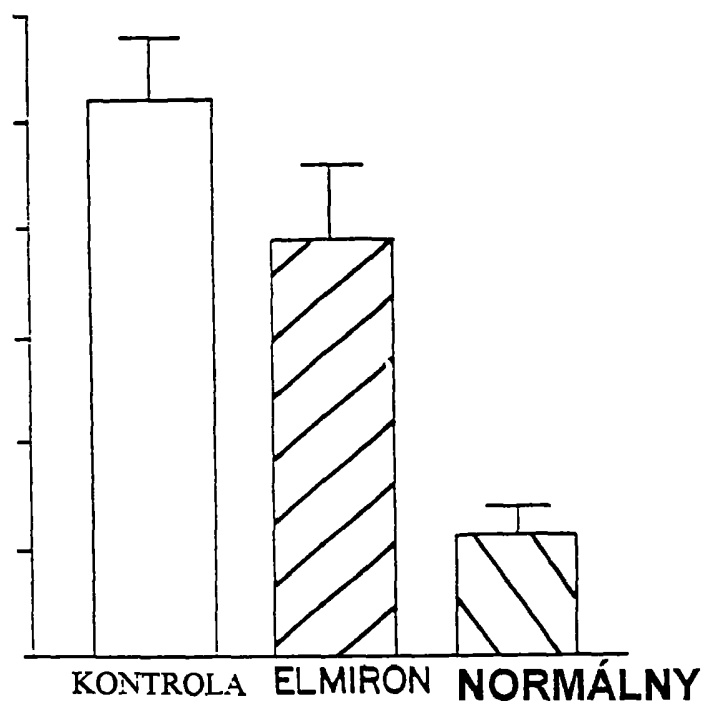
15 D



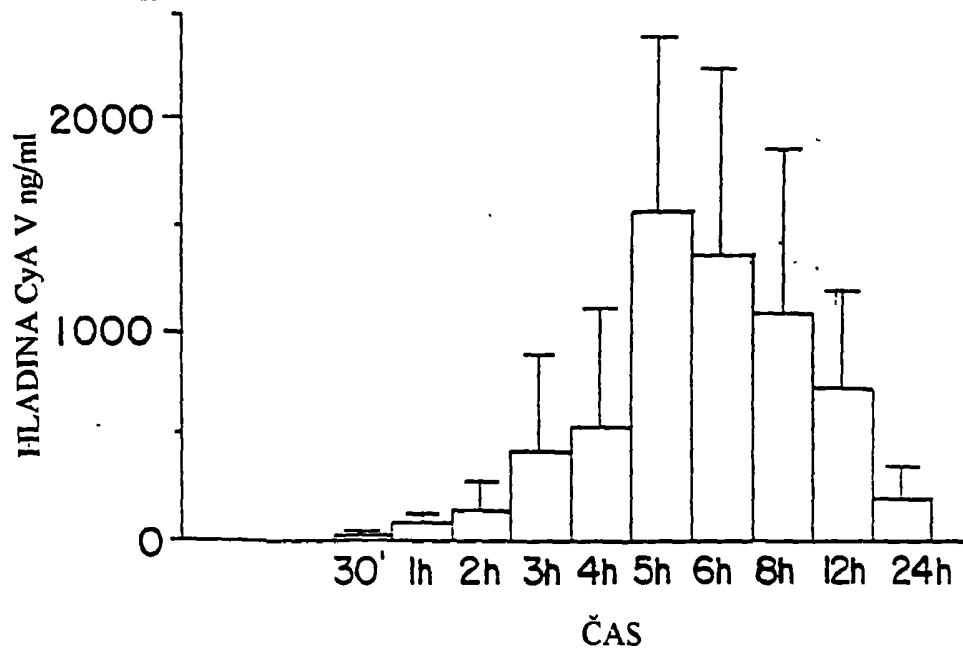
CyA+E

15 D.

Obr. 5

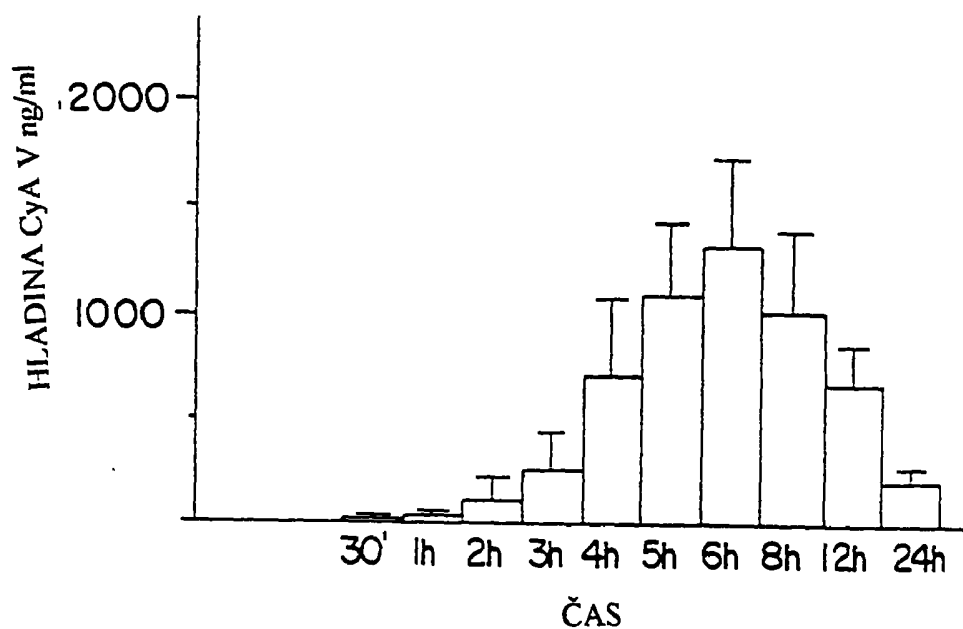


Obr. 6A



□ CyA PERORÁLNE

Obr. 6B



□ CyA + ELMIRON
PERORÁLNE