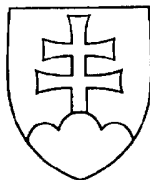


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 332

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 38/12

A61K 31/715

A61K 31/435

A61P 13/00

- (21) Číslo prihlášky: **467-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **9. 10. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 11. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2006**
(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**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **11. 10. 2006**
(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**

(73) Majiteľ: **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: **Použitie pentózan polysulfátu na prípravu farmaceutického prostriedku na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Opisuje sa použitie pentózan polysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu farmaceutického prostriedku na spoločné podávanie s účinným množstvom cyklosporínu alebo takrolimu vyvolávajúcim imunosupresiu na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimu a týkajúcej sa fibrotických poškodení alebo jaziev v intersticiálnom tkanive obličky, ako aj kombinovaný farmaceutický prostriedok obsahujúci cyklosporín alebo takrolimus a PPS.

SK 285332 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka použitia pentózan polysulfátu (označenie aj PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu farmaceutického prostriedku na spoločné podávanie s cyklosporínom alebo takrolimom, na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimu. Vynález sa tiež týka kombinovaného farmaceutického prostriedku, ktorý obsahuje imunosupresívne činidlo a PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ.

Doterajší stav techniky

Cyklosporíny sú neutrálne, lipofilné, cyklické undekapeptidy s molekulárnou hmotnosťou približne 1200. Používajú sa intravenózne alebo perorálne tak imunosupresíva na predĺženie prežitia alogénnych transplantátov zahrňajúcich kožu, kostnú dreň, srdce, obličky, pankreas a ďalšie orgány, rovnako 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 pri experimentálnych zvieratách a u ľudí, ktorý je možné považovať za následok účinkov lieku pri vyvolávaní aferentnej arteriálnej vazokonstrikcie a v konečnom dôsledku pri znížení rýchlosti glomerulárnej filtrácie. Ale 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, ale aj chorí s autoimunitnými chorobami majú rozvoj morfológických poškodení tvorených oblasťami pruhovanej tubulointericiálnej 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 antagonisti vápnika môžu modifikovať metabolizmus CyA umožnením použitia nižších dávok s dosiahnutím adekvátnej imunosupresie. Existujú aj návrhy, že dihydropyridínové blokátory kanálov vápenatých iónov môžu spomaľovať intericiálnu fibrózu u príjemcov transplantovanej obličky bez ovplyvnenia cyklosporínového metabolizmu. Prospešný účinok týchto navrhovaných spôsobov liečenia nebol zistený, ale 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 použitie pentózan polysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu farmaceutického prostriedku na spoločné podávanie s účinným množstvom cyklosporínu alebo takrolimu vyvolávajúcom imunosupresiu na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimu a týkajúci sa fibrotických poškodení alebo jaziev v intericiálnom tkanive obličky.

Predmetom tohto vynálezu je tiež farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje imunosupresívne činidlo vybrané zo súboru pozostávajúceho z cyklosporínu alebo takrolimu v množstve účinnom na vyvolanie imunosupresie, a pentózan polysulfát (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ v množstve účinnom na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimu a týkajúcej sa fibrotických poškodení alebo jaziev v intericiálnom tkanive obličky.

Ďalej sa uvádzajú podrobnejšie údaje súvisiace s predmetným vynálezom, ako s možnosťami jeho aplikácie.

Z opísanej podstaty vynálezu je zjavné, že navrhnuté riešenie umožňuje zabrániť alebo podstatne znížiť nefrotoxicitu spôsobovanú podávaním cyklosporínu u cicavcov.

Podľa predchádzajúceho odseku je možné nielen zastaviť chorobný proces, ale v skutočnosti tento proces obrátiť a spôsobiť regresiu poškodenia.

Ďalej je možné podávanie relatívne vysokých terapeuticky účinných dávok cyklosporínu pacientom, ktorí potrebujú cyklosporínovú terapiu, pri ktorom sa predchádza nefrotoxicite a nefropatii spôsobovanej cyklosporínom.

Vynález tiež umožňuje použiť komerčne dostupný farmaceutický prostriedok, ktorý je netoxický a pri ktorom nie je pravdepodobnosť vyvolania závažných vedľajších účinkov.

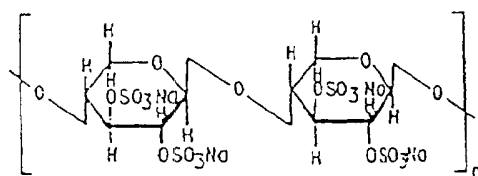
Pri úvahe o týchto možnostiach a ďalších, ktoré budú zrejme z toho, čo sa uvádza, vynález dovoľuje prevenciu, zníženie alebo reverziu nefrotoxicity a renálnej dysfunkcie vyvolanej cyklosporínmi u cicavcov vystavených terapii cyklosporínmi. To je možné dosiahnuť tým, že sa cicavcom podáva účinné množstvo pentózan polysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli znížujúcej nefrotoxicitu. Preferovaným spôsobom podávania je perorálne podávanie PPS.

Spôsob liečenia cicavcov, ktorí potrebujú imunosupresívnu terapiu na zabránenie odmietnutia aloimplantátu alebo na liečenie autoimunitného ochorenia, spočíva v súčasnom podaní 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 na báze takrolimu a ktorý sa používa na zaistenie imunosupresie pri transplantácii orgánov, najmä pri transplantácii obličiek.

Podstata vynálezu

Pentózan polysulfát (aj ako PPS) 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, ale existuje rad rozdielov v chemickej štruktúre, spôsobov odvodu 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.

Uvádza sa štrukturálny vzorec PPS:



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 hlbkovej venózne trombózy, ale má len približne jednu pätinu účinku 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, ale bola miesto toho založená na štúdiách buniek izolovaných zo živočíšnych tkanív *in vitro*.

Napriek nedávnym objavom o použiteľnosti PPS pri inhibícii fibrózy a vytváraní jaziev (pozri napríklad Roufa a kol., U. S. patent č. 5 605 938), sa tieto poznatky týkajú potlačovania invázie fibroblastov v koži a príbuzných tkanivách, ale nie akútnych alebo chronických ochorení vytvárajúcich

lézie buniek hladkého svalstva a/alebo renálneho interstícia, ktoré majú veľmi rozdielnu etiológiu a patológiu.

Podávanie účinného množstva pentózan polysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli vedie k zabráneniu, zníženiu alebo zvráteniu nefrotoxicity indukovanej cyklosporínmi alebo takrolimom u cicavcov, ktorí sú na terapii cyklosporínmi alebo takrolimom. Súčasné podávanie aspoň jedného cyklosporínu a účinného množstva PPS znižujúceho nefrotoxicitu u pacientov liečených cyklosporínmi vedie k imunosupresii, ktorá zabráňuje odmietnutie štep. Súčasné podávanie aspoň jedného cyklosporínu a účinného množstva PPS znižujúceho nefrotoxicitu môže tiež slúžiť na liečenie imunitných chorôb.

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), angioedém, vasculitída, erytémy a kožná eozinofília (pozri napríklad U. S. patent č. 5 286 730).

Cicavcovi, ktorý už dostáva alebo má dostávať cyklosporín na liečenie niektorého z opísaných chorobných stavov alebo na akúkoľvek klinickú indikáciu, podáva sa 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 nefrotoxicích 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, zníženia či reverzie nefrotoxicity indukovanej cyklosporínom a nefropatie. Pri menších zvieratách je možné dávkové rozmedzie upraviť na vyššie či nižšie hodnoty podľa telesnej hmotnosti, druhu a povahy stavu.

Výhodne sa pacientovi podáva farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje účinné množstvo PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú inertnú pomocnú látku.

Farmaceutický prostriedok podľa tohto vynálezu môže byť v akejkoľvek štandardnej farmaceutickej dávkovej forme. Prednosť sa však dáva forme určenej na perorálne podávanie.

Dávkové formy na perorálne podávanie môžu pozostávať z konvenčných tabliet, potáhaných tabliet, kapsúl alebo malých kapsúl, ďalej tabliet, kapsúl alebo malých kapsúl s oneskoreným uvoľňovaním, pastiliek, kvapalín, elixírov a akýchkoľvek ďalších perorálnych dávkových foriem známych 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, celulózy, ako je metylcelulóza, etylcelulóza, karboxymetylcelulóza, acetát-ftalát celulózy, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza, polyvinylchlorid, polyvinylpyrrolidón, 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 od fyzických vlastností 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 podľa tohto vynálezu sú želatínové kapsuly 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 je výhodné perorálne podávanie, je taktiež možné podávanie PPS alebo jeho soli parenterálne, transdermálne, transkukálnou cestou alebo iné podávanie, ktoré sú známe a konvenčne používané v odbore lekárstva a farmácie. Prostriedky podľa tohto vynálezu môžu taktiež zahŕňať PPS vo farmaceuticky prijateľných parenterálnych, transdermálnych, transkukálnych a ďalších konvenčných vehikulách a dávkových formách spolu s vhodnými inertnými rozpúšťadlami, pomocnými látkami a prísadami. Mnoho príkladov takýchto farmaceuticky prijateľných vehikul 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 môžu zahŕňať aj iné účinné zložky ako PPS alebo soli PPS, napríklad iné prostriedky, ktoré môžu byť použiteľné pri prevencii poškodenia obličiek vyvolanej cyklosporínom alebo toxicitou.

V súlade s rôznymi uskutočneniami podľa tohto vynálezu je možné prostriedok obsahujúci PPS (alebo soľ PPS) podávať pacientovi pred začatím terapie cyklosporínom alebo takrolimom (napríklad až niekoľko dní pred touto terapiou), súčasne s terapiou cyklosporínom alebo takrolimom a/alebo počas vhodného časového obdobia po skončení terapie cyklosporínom alebo takrolimom. V jednom výhodnom 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 podaní cyklosporínu alebo takrolimu. Prostriedok obsahujúci PPS sa môže podávať pacientovi súčasne s prostriedkom obsahujúcim cyklosporín alebo takrolimus, ale 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 takrolimu) cicavcovi, ktorý potrebuje imunosupresívnu terapiu. Takéto kombinované dávkové formy obsahujú účinné množstvo buď cyklosporínu, alebo takrolimu 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 akejkoľvek vhodnej forme na perorálne alebo parenterálne podávanie alebo sa môžu podávať, ako je opísané, a môžu obsahovať akékoľvek farmaceuticky prijateľné plnivá, spojivá, rozpúšťadlá, vehikulá a ďalšie pomocné látky či inertné zložky, ktoré považuje za vhodné odborník v odbore farmácie.

Cyklosporín, ktorý sa v súčasnosti najčastejšie používa v klinických aplikáciách na zaistenie imunosupresie alebo na liečenie autoimunitnej či imunožápalovej choroby, je CyA, uvádzaný tiež ako cyklosporín. Podávanie prostriedku obsahujúceho PPS podľa tohto vynálezu súčasne s cyklosporínom na zabránenie nefrotoxicity sa môže uskutočniť s ktorýmkoľvek cyklosporínom, napríklad s cyklosporínomi 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 takrolimu je podobný ako pri CyA, je pravdepodobné, že toxicita súvisiaca s podávaním takrolimu by sa tiež mala zlepšiť súčasným podávaním PPS alebo soli PPS.

Štruktúry cyklosporínov A až Z (všetko cyklické unde-kapeptidy) uvádza tabuľka 1.

Tabuľka 1
Cyklosporíny A-Z

Cyklosporín	Aminokyseliny										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CyA	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyB	Meblm	Ala	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyC	Meblm	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyD	Meblm	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyE	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyF	Desoxy-Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyG	Meblm	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyH	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	D-Mev
CyI	Meblm	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyK	Desoxy-Meblm	Val	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyL	Bmi	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyM	Meblm	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyN	Meblm	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyO	Meblm	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyP	Bmi	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyQ	Meblm	Abu	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyR	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyS	Meblm	Thr	Sar	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyT	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyU	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyV	Meblm	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyW	Meblm	Thr	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyX	Meblm	Nva	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	Leu	MeLeu	MeVal
CyY	Meblm	Nva	Sar	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyZ	Kys Me-aminokyselina	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

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) nájdenej pri morfolometrickej štúdií obličiek krýs opísaných na obrázkoch 1A respektíve 1B. Obr. 3 je stĺpcový graf znázorňujúci kvantitatívne porovnanie miery glomerulárneho objemu vyhodnoteného morfolometrickou 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 (kontrola) a 4B (ELMIRON®) a neliečenej skupiny krýs.

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

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ukazujú účinnosť nového spôsobu prevencie alebo podstatného zníženia a reverzie nefrototoxicity vyvolanej cyklosporínomi, najmä arteriolárnymi nekrotickými lézií v obličkách. Tieto príklady sú len ilustračné a nie sú myslené tak, aby 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 (kontrola) potom dostáva injekčne 15 mg/kg/d CyA počas 45 d. Druhá skupina dostáva rovnakú dávku CyA ako prvá skupina, ale 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 morfolometricky.

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

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

Glomerulárny rozmer v obličkách krýs pri kontrole a pri skupine liečenej prípravkom ELMIRON® sa meria analýzou obrazu. S použitím štandardného morfolometrického 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 pri kontrolných zvieratách, 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 (kontrola) potom dostáva 15 mg/kg/d injekčne CyA počas 15 d. Druhá skupina dostáva rovnakú dávku CyA ako prvá skupina, ale 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 krysy v kontrolnej skupine (obr. 4A) a zo skupiny liečenej prípravkom ELMIRON® (obr. 4B). Na obr. 4A je možné vidieť malú (afferentnú) arteriolu, ktorá má fibrinoidnú nekrozu 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 vyhodnotených 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 pri každom zvierati 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 počiatovým hladinám po 24 h. Medzi jednotlivými zvieratami je značný rozdiel, čo je bežný nález pri tejto forme 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 rozptýlená pre jednotlivé zvieratá je značne nižšia. Tieto výsledky ukazujú, že súčasné podávanie perorálneho PPS s perorálnym CyA nepoškodzuje črevnú absorpciu CyA ani neznižuje dosiahnuté krv-

né 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.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie pentózan polysulfátu (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu farmaceutického prostriedku na spoločné podávanie s účinným množstvom cyklosporínu alebo takrolimu vyvolávajúcím imunosupresiu na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity alebo renálnej dysfunkcie vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimu a týkajúcej sa fibrotických poškodení alebo jaziev v intersticiálnom tkanive obličky.

2. Použitie podľa nároku 1, na výrobu farmaceutického prostriedku na podávanie s účinným množstvom cyklosporínu alebo takrolimu, ktoré už bolo začaté v predstihu.

3. Použitie podľa nároku 1, na výrobu farmaceutického prostriedku na podávanie s účinným množstvom cyklosporínu alebo takrolimu, ktoré bude začaté dodatočne.

4. Použitie podľa nároku 1, na výrobu farmaceutického prostriedku na podávanie v priebehu 24 hodín pred podaním účinného množstva cyklosporínu alebo takrolimu, súčasne s týmto podaním alebo v priebehu 24 hodín po tomto podaní.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom farmaceutický prostriedok obsahuje celkovú dennú dávku 140 až 3500 mg PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

6. Použitie podľa nároku 5, pričom denná dávka je od 350 do 2000 mg PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom farmaceutický prostriedok je perorálne podávanou dávkovou formou.

8. Použitie podľa nároku 7, pričom dávková forma je zvolená zo súboru obsahujúceho konvenčné tablety alebo tablety s oneskoreným uvoľňovaním, potiahnuté tablety, kapsuly, pastilky, kvapaliny a elixíry.

9. Použitie podľa nároku 7, pričom dávková forma zahŕňa aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú inertnú zložku.

10. Použitie podľa nároku 9, pričom inertnou zložkou je plnivo, spojivo, rozpúšťadlo, pomocná látka alebo nosná látka.

11. Použitie podľa nároku 7, pričom jednotková dávková forma obsahuje od 50 do 300 mg PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

12. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom cyklosporín alebo takrolimus je podávaný pacientovi perorálne alebo parenterálne.

13. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, pričom farmaceutický prostriedok obsahujúci PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ je na perorálne alebo parenterálne podávanie.

14. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom cyklosporín je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z cyklosporínov A až Z.

15. Použitie podľa nároku 14, pričom cyklosporínom je cyklosporín A.

16. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, pričom farmaceutický prostriedok je parenterálne podávanou dávkovou formou.

17. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom farmaceuticky prijateľnou soľou je sodná soľ.

18. Použitie podľa nároku 10, pričom farmaceutický prostriedok je vo forme želatínovej kapsuly obsahujúcej sodnú soľ PPS, mikrokryštalickú celulózu a stearát horečnatý.

19. Použitie podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov, pričom pacientom je človek.

20. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje imunosupresívne činidlo vybrané zo súboru pozostávajúceho z cyklosporínu alebo takrolimu v množstve účinnom na vyvolanie imunosupresie a pentózan polysulfát (PPS) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ v množstve účinnom na prevenciu alebo zníženie rozvoja nefrotoxicity vyvolanej podávaním cyklosporínu alebo takrolimu a týkajúcej sa fibrotických poškodení alebo jaziev v intersticiálnom tkanive obličky.

21. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 20, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že imunosupresívnym činidlom je cyklosporín.

22. Prostriedok podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že cyklosporín je zvolený zo skupiny pozostávajúcej z cyklosporínov A až Z.

23. Prostriedok podľa nároku 21 alebo 22, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje od 25 do 250 mg cyklosporínu a od 50 do 500 mg PPS alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.

24. Prostriedok podľa nároku 21, 22 alebo 23, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že cyklosporínom je cyklosporín A.

25. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 24, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je perorálne podávanou dávkovou formou.

26. Prostriedok podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že dávková forma je zvolená zo súboru pozostávajúceho z konvenčných tabliet alebo tabliet s oneskoreným uvoľňovaním, potiahnutých tabliet, kapsúl, pastiliek, kvapalín a elixírov.

27. Prostriedok podľa nároku 25, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že dávková forma zahŕňa aspoň jednu farmaceuticky prijateľnú inertnú zložku.

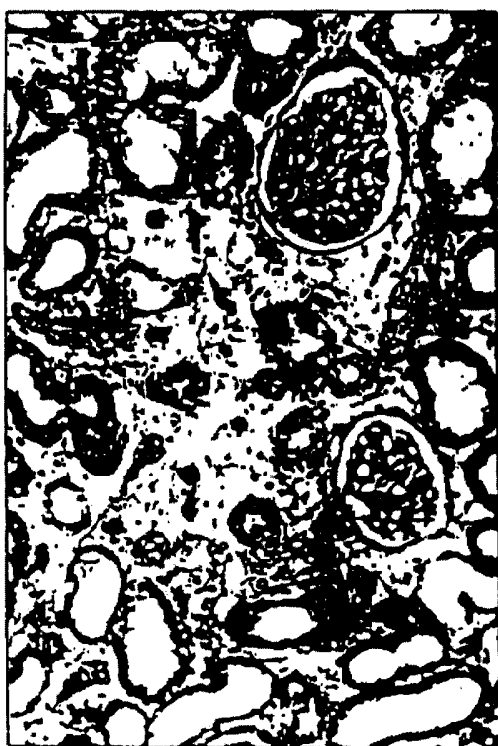
28. Prostriedok podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že inertnou zložkou je plnivo, spojivo, rozpúšťadlo, pomocná látka alebo nosná látka.

29. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 24, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je parenterálne podávanou dávkovou formou.

30. Prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 20 až 29, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že farmaceuticky prijateľnou soľou PPS je sodná soľ.

6 výkresov

Obr. 1A



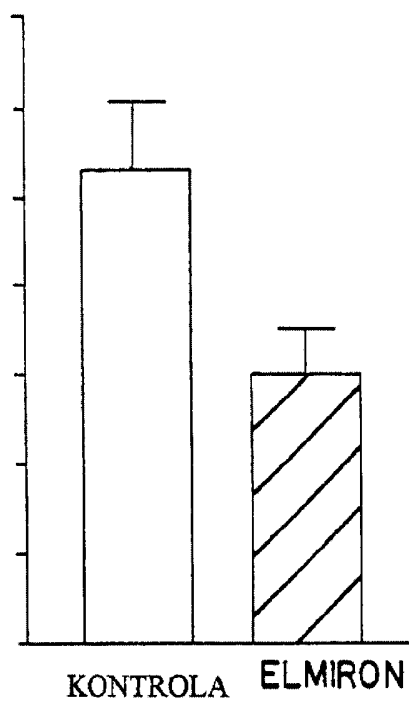
KONTROLA

Obr. 1B

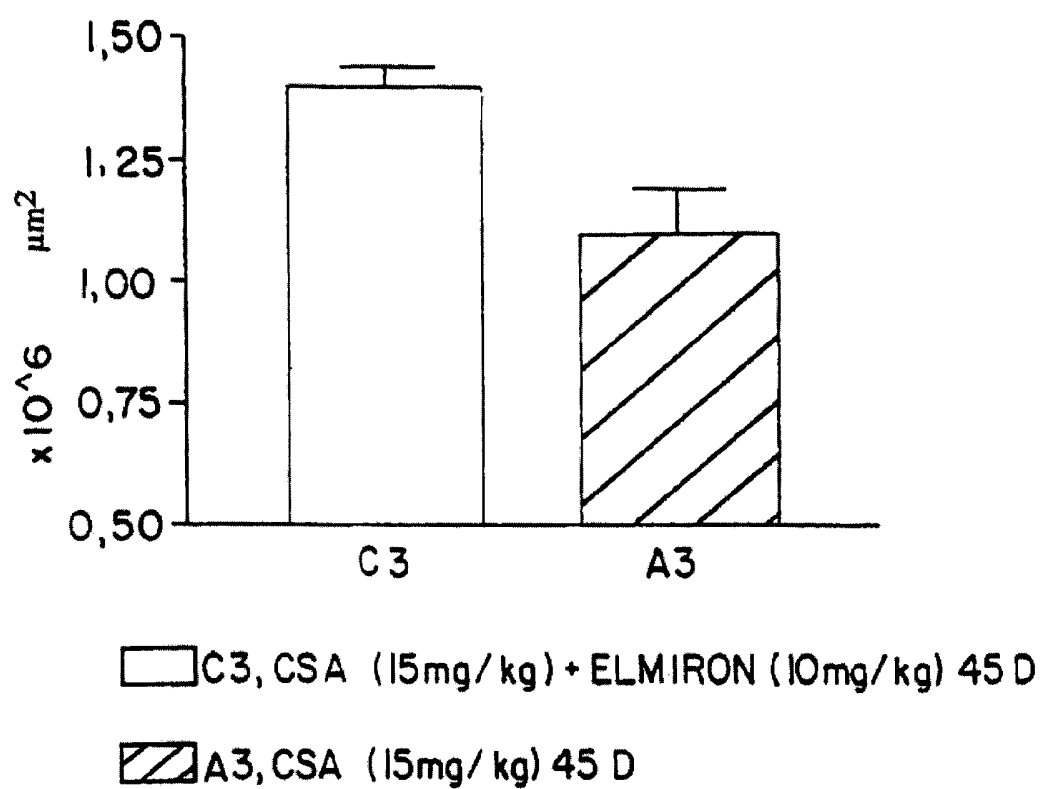


ELMIRON

Obr. 2



Obr. 3



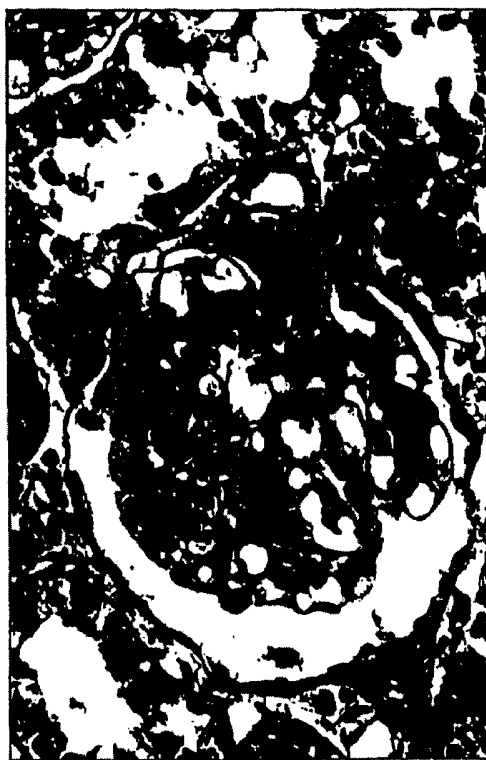
Obr. 4A

Obr. 4B



CyA

15 D



CyA+E

15 D

Obr. 5

