

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2000-1274**
(22) Přihlášeno: **09.10.1998**
(30) Právo přednosti: **09.10.1997 US 1997/62947**
(40) Zveřejněno: **12.12.2001**
(Věstník č. 12/2001)
(47) Uděleno: **01.11.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.12.2006**
(Věstník č. 12/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/US1998/021313**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/018961**

(11) Číslo dokumentu:

297 440

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 38/13 (2006.01)
A61K 31/715 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 96401158 A1; EP 722724 A1; US 5605938; US 5204329.

(73) Majitel patentu:
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) Původce:
Striker Gary E., Miami, FL, US
Striker Lilliane, Miami, FL, US
Kortright Kenneth H., Pembroke Pines, FL, US

(74) Zástupce:
JUDr. Petr Kalenský, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
**Lék pro prevenci nefrotoxicity nebo renální
dysfunkce a farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:
Je popsáno použití pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro společné podávání s cyklosporinem nebo takrolimem pro prevenci nefrotoxicity nebo renální dysfunkce týkající se fibrotických poškození nebo jizev v interstíciu ledviny. Je také popsán kombinovaný farmaceutický přípravek, který je určen pro použití pro léčení uvedené nefrotoxicity nebo renální dysfunkce, a který obsahuje účinné množství imunosupresivního prostředku vyvolávajícího imunisupresi, zvoleného ze skupiny zahrnující cyklosporin nebo takrolimus, a účinné množství pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli snižující nefrotoxicitu.

CZ 297440 B6

Lék pro prevenci nefrotoxicity nebo renální dysfunkce a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Tento vynález se týká použití pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro společné podávání s cyklosporinem nebo takrolimem pro prevenci nefrotoxicity nebo renální dysfunkce týkající se fibrotických poškození nebo jizev v interstitiu ledviny. Je také popsán kombinovaný farmaceutický přípravek, který je určen pro použití pro léčbu uvedené nefrotoxicity nebo renální dysfunkce.

10

Dosavadní stav techniky

15

Cyklosporiny jsou neutrální, lipofilní, cyklické undekapeptidy s molekulární hmotností zhruba 1200. Používají se intravenózně nebo perorálně jako imunosupresiva pro prodloužení přežití alogenních transplantátů zahrnujících kůži, kostní dřeň, srdce, ledvinu, pankreas a další orgány stejně tak jako při léčení autoimunních onemocnění.

20

Jedna ze základních kategorií nepříznivých reakcí, které nastávají při terapii cyklosporiny, je renální dysfunkce a toxicita, která představuje omezení klinických aplikací cyklosporinů. Přes zlepšení jednoletého a dvouletého přežívání renálních aloimplantátů se průměrný poločas 8 let pro ledvinu z mrtvého těla, která funguje po jednom roce, příliš nezměnil při používání imunosuprese založené na cyklosporinech v posledních 15 letech. Nepříznivé účinky cyklosporinů, zejména nejběžněji užívaného cyklosporinu, cyklosporinu A (CyA), na dlouhodobou strukturu a funkci ledviny nelze vyloučit jako důležitý faktor při chronickém syndromu selhání aloimplantátu. Viz Bennett a kol., *Kidney Intl.*, 50 1089–1100 (1996).

25

30

Bylo zjištěno, že CyA způsobuje dávkově závislý pokles renální funkce u experimentálních zvířat a u lidí, které lze považovat za následek lékových účinků při vyvolávání aferentní arteriolární vasokonstrikce a v konečném důsledku při snížení rychlosti glomerulární filtrace. Avšak tyto akutní hemodynamické účinky, které by měly být do značné míry kontrolovatelné přesným sledováním a dávkováním pacientů, zřejmě nejsou jedinými nepříznivými následky podávání CyA pro ledvinu. Nejen nemocní, kteří se podrobují terapii CyA pro zabránění odmítnutí transplantovaného orgánu, avšak též nemocní s autoimunitními chorobami vykazují rozvoj morfologických poškození tvořených oblastmi pruhované tubulointersticiální fibrózy, tubulární atrofie a aferentní arteriolopatie. Charakteristickým znakem nefropatie způsobené CyA jsou takové vaskulární léze, které nemusí být dávkově závislé a které lze pozorovat u některých pacientů, kteří dostávají dávky pouze 2 až 4 mg/kg. Viz Bennett a kol., tamtéž, Pankewycz a kol., *Kidney Intl.*, 50 1634–1640 (1996).

35

40

45

50

Dosud nebyl uveřejněn žádný účinný způsob, který by při chronickém podávání CyA a dalších cyklosporinů v terapeutických dávkách umožnil předejít závažným následkům nefrotoxicity. Uvažovalo se, že antagonisté vápníku mohou modifikovat metabolismus CyA umožněním použití nižších dávek s dosažením adekvátní imunosuprese. Existují též návrhy, že dihydropyridinové blokátory kanálů vápenatých iontů mohou zpomalovat intersticiální fibrózu u příjemců transplantované ledviny bez ovlivnění cyklosporinového metabolismu. Prospěšný účinek těchto navržených způsobů léčení nebyl zjištěn avšak při chronickém podávání antagonistů vápníku nebo blokátorů kanálů vápenatých iontů mohou nastat nepříznivé účinky, které omezují jejich použitelnost jako přídatných prostředků podávaných s cyklosporiny, dokonce i kdyby se prokázala jejich účinnost při předcházení poškození ledviny.

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro společné podávání s cyklosporinem nebo takrolimem pro
5 prevenci nefrotoxicity nebo renální dysfunkce týkající se fibrotických poškození nebo jizev v interstitiu ledviny.

Předmětem tohoto vynálezu je také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje účinné množství imunosupresivního prostředku vyvolávající imunosupresi, zvoleného
10 ze skupiny zahrnující cyklosporin nebo takrolimus, a účinné množství pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli snižující nefrotoxicitu.

Dále se uvádí podrobnější popis předmětného vynálezu a některých aplikačních možností s vynálezem spojených.
15

Předmět vynálezu umožňuje zabránit nebo podstatně snížit nefrotoxicitu způsobovanou podáváním cyklosporinů u savců. Podle výhodného provedení se chorobný proces nejen zastavuje, ale ve skutečnosti se tento proces obrací a způsobuje regresi poškození.

Dále předmět tohoto vynálezu umožňuje podávání relativně vysokých terapeuticky účinných dávek cyklosporinů pacientům, kteří potřebují cyklosporinovou terapii, při kterém se předchází nefrotoxicitě a nefropatii způsobované cyklosporinem.
20

Předmět tohoto vynálezu umožňuje dosáhnout komerčně dostupný farmaceutický prostředek, který je netoxický, a u kterého není pravděpodobnost vyvolání závažných vedlejších účinků.
25

Vynález vede stručně uvedeno, ke způsobu prevence snížení či reverze nefrotoxicity a renální dysfunkce vyvolané cyklosporiny u savců vystavených terapii cyklosporiny, který spočívá v tom, že se jim podává účinné množství pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli snižující nefrotoxicitu. Preferovaným způsobem podávání je perorální podávání PPS.
30

V dalším aspektu tento vynález umožňuje způsob léčení savců, kteří potřebují imunosupresivní terapii pro zabránění odmítnutí aloimplantátu nebo pro léčení autoimunitního onemocnění, současným podáváním účinného množství cyklosporinu vyvolávajícího imunosupresi a účinného množství PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro snížení nefrotoxicity. Alternativně lze účinné množství podávat současně s FK-506 (Fujisawa), který je též známým pod označením takrolimus. Tato sloučenina je známa z patentu US 5 247 076 a z chemického hlediska jde o 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2'-(4''-hydroxy-3''-methoxycyklohexyl)-1'-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo-[22.3.1.0^{4,9}]-oktakos-18-en-2,3,10,16-tetragon. Takrolimus se používá pro zajištění imunosuprese při transplantaci orgánů, zejména při transplantaci ledvin.
35
40

Přehled obrázků na výkresech

45 Obr. 1A je mikrofotografie ledvin křesy udržované po dobu dvou týdnů na dietě s nízkým obsahem sodíku a poté léčené denními injekcemi CyA po dobu 45 d.

Obr. 1B je mikrofotografie ledviny křesy udržované po dobu dvou týdnů na dietě s nízkým obsahem sodíku a poté léčené denními injekcemi CyA a PPS (ELMIRON^R) po dobu 45 d.
50

Obr. 2 je sloupcový graf znázorňující kvantitativní srovnání míry intersticiální fibrózy (vyjádřené v náhodně zvolených jednotkách) nalezené při morfometrickém studiu ledvin krys popsaných na obrázcích 1A respektive 1B.
55

Obr. 3 je sloupcový graf znázorňující kvantitativní srovnání glomerulárního objemu vyhodnoceného morfometrickým studiem ledvin krys podle údajů u obrázku 1A respektive 1B.

5 Obr. 4A je mikrofotografie ledviny krysy udržované po dobu dvou týdnů na dietě s nízkým obsahem sodíku a poté léčené denními injekcemi CyA po dobu 15 d.

Obr. 4B je mikrofotografie ledviny krysy udržované po dobu dvou týdnů na dietě s nízkým obsahem sodíku a poté léčené denními injekcemi CyA a PPS (ELMIRON^R) po dobu 15 d.

10 Obr. 5 je sloupcový graf znázorňující kvantitativní srovnání počtu fibrinoidních poškození zjištěných v ledvinách krys podle popisu k obrázku 4A (kontroly) a 4B (ELMIRON^R) a neléčené skupiny krys.

15 Obr. 6A je sloupcový graf znázorňující hladiny CyA v krvi stanovované v průběhu 24-hodinového období u skupiny krys, které dostávaly žaludeční sondou CyA v olivovém oleji.

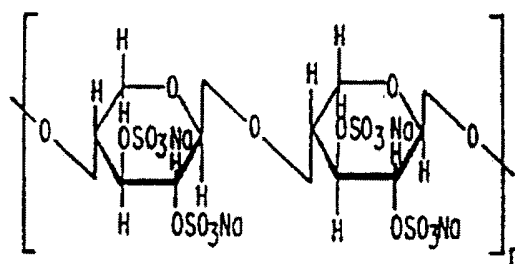
Obr. 6B je sloupcový graf znázorňující hladiny CyA v krvi stanovené v průběhu období 24 h u skupiny krys, které dostávaly sondou do žaludku CyA v olivovém oleji a PPS (ELMIRON^R) ve vodě.

20

Následuje podrobný popis vynálezu.

25 Pentosanpolysulfát je vysoce sulfatovaný polysyntetický polysacharid o molekulové hmotnosti v rozmezí 1500 až 6000 daltonů v závislosti na způsobu izolace. PPS může být ve stejné obecné třídě jako hepariny a heparinoidy, avšak existuje řada rozdílů v chemické struktuře, způsobů odvození a fyzikálně chemických vlastností mezi PPS a heparinem. Zatímco heparin se obvykle izoluje ze savčích tkání, jako je hovězí a vepřová svalovina, játra a střeva, PPS je polosyntetická sloučenina, jejíž polysacharidový řetězec, xylan, se extrahuje z kůry buku nebo z jiných rostlinných zdrojů a poté se zpracuje sulfatačními prostředky, jako je kyselina chlorsulfonová nebo 30 sulfuryltrichlorid a kyselina. Po sulfataci se PPS obvykle zpracuje hydroxidem sodným s obdržením sodné soli.

Strukturní vzorec PPS se uvádí níže:



35

Podle znázornění je PPS sulfatovaný lineární polymer opakujících se jednotlivých monomerů (D)-xylosy, pentosového cukru o 5 uhlících ve formě pyranosového kruhu. Zatímco heparin otáčí rovinu polarizovaného světla doprava, PPS otáčí světlo doleva.

40 Pokud jde o biologické vlastnosti, PPS prodlužuje parciální tromboplastinový čas a používá se pro prevenci hloubkové venózní trombózy, avšak má pouze zhruba jednu patnáctinu antikoagulačního účinku heparinu (viz obecně Wardle, J. Int. Med. Res. 20, 361–370, 1992). Mimo jiné se též popisuje, že PPS lze použít při léčení infekcí močových cest a intersticiální cystitidy (patent US 5 180 715), v kombinaci s některým angiostatickým steroidem při zastavování angiogeneze a 45 kapilárního buněčného nebo membránového úniku (patent US 4 820 693), a při léčení chronické progresivní vaskulární choroby (patent US 5 643 892) včetně fibrotických onemocnění ledvin, jako je glomeruloskleróza.

Někteří výzkumní pracovníci prokázali, že PPS inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva a snižuje hyperlipidémii a na tomto základě uvažují, že PPS může být prospěšný při profylaktickém použití pro omezení vytváření aterosklerotických plátů, pro inhibici mesangiálních buněk a pro prevenci vytváření kolagenu a glomerulosklerózy [Paul a kol., *Tromb. Res.*, **46**, 793–798 (1987), Wardle, tamtéž]. Nikdo se však dříve nezabýval renálním intersticiem nebo krevními kapilárami (na rozdíl od inhibice proliferace buněk) ani průkazem, že je možné zadržet nebo zvrátit akutní vaskulární poškození a poškození ledvin, to jest PS se v této souvislosti neuvažoval. Navíc žádná z předchozích úvah o možném použití PPS při onemocněních vytvářejících léze nebyla podpořena žádnými podstatnými vědeckými údaji o účinnosti získanými na zdravých zvířatech, avšak byla místo toho založena na studiích buněk izolovaných z živočišných tkání in vitro.

Přes nedávné objevy o použitelnosti PPS při inhibici fibrózy a vytváření jizev (viz například Roufa a kol., patent US 5 605 938), se tyto poznatky týkají potlačení invaze fibroblastů v kůži a příbuzných tkáních, avšak nikotin akutních či chronických onemocnění vytvářejících léze buněk hladkého svalstva a/nebo renálního intersticia, které mají velice rozdílnou etiologii a patologii.

Tento vynález se týká ve svém jednom aspektu či ztělesnění způsobu zabránění, snížení či zvrácení nefrotoxicity indukované cyklosporiny nebo přípravkem takrolimus u savců, kteří jsou na terapii cyklosporiny či přípravkem takrolimus, a tento způsob spočívá v podávání těmto pacientům účinného množství pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli snižující nefrotoxicitu. Ve svém druhém aspektu či ztělesnění se tento vynález týká způsobu léčby pacientů vyžadujících terapii cyklosporiny, to jest pacientů vyžadujících imunosupresi pro zabránění odmítnutí štěpu nebo pro léčení imunitních chorob, založeného na současném podávání alespoň jednoho cyklosporinu a účinného množství PPS snižujícího nefrotoxicitu.

Cyklosporiny se v současné době používají nebo jsou shledávány klinicky užitečnými při profylaxi odmítnutí orgánu, například ledviny, jater, slinivky, kostní dřene a alogenních srdečních implantátů, pro léčení autoimunitních onemocnění, například revmatické artritidy, systémového lupus erythematosus, mnohočetné sklerózy, myasthenia gravis, Crohnovy choroby a primární žlučové cirhózy (viz například patent US 5 204 329) a imunozánettlivých kožních onemocnění, jako psoriáza, atopická dermatitida, kontaktní dermatitida, ekzémová dermatitida, seboroická dermatitida, lichen planus, pemphigus, bulus pemphigoid, epidermolysis bullosa, urtikárie, angioedémy, vaskulitidy, erythemy a kožní eosinofilie (viz například patent US 5 286 730).

Podle tohoto vynálezu se savci, který již dostává nebo má dostávat cyklosporin pro léčení některého z výše popsaných chorobných stavů nebo pro jakoukoliv jinou klinickou indikaci, podává účinné množství PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli snižující nefrotoxicitu. Pojem „účinné množství snižující nefrotoxicitu“ se zde týká množství PPS nebo jeho soli zahrnutého do farmaceutického prostředku, které je účinné při podávání jednou nebo vícekrát denně po předepsané časové období (které může započít před zahájením cyklosporinové terapie nebo v jejím průběhu), pro prevenci nebo podstatné snížení nefrotoxických účinků podávaného cyklosporinu.

U lidských pacientů je celkové denní množství podávaného PPS nebo soli PPS 2 až 50 mg/kg, přednostně 5 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta nebo 140 až 3500 mg na den u dospělých pacientů (a přednostně 350 až 2000 mg) podávané v jedné dávce až ve čtyřech dílčích dávkách účinné při dosahování terapeutického cíle prevence, snížení či reverze nefrotoxicity indukované cyklosporinem a nefropatie. U menších zvířat lze dávkové rozmezí upravit k vyšším či nižším hodnotám podle tělesné hmotnosti, druhu a povahy stavu.

Preferovaným ztělesněním nového způsobu léčení je podávání pacientovi farmaceutického prostředku zahrnujícího účinné množství PPS nebo soli PPS a alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou inertní pomocnou látku. Tento prostředek může být v jakékoliv standardní farmaceutické dávkové formě, avšak přednostně je ve formě pro perorální podávání.

5 Dávkové formy pro perorální podávání mohou zahrnovat konvenční tablety, potahované tablety, tobolky nebo drobné tabletky, tablety, tobolky nebo drobné tabletky s pozdrženým uvolňováním, pastilky, kapaliny, léčivé nápoje (elixíry) a jakékoliv další perorální dávkové formy známé v oboru farmacie.

10 Farmaceuticky přijatelnými inertními pomocnými látkami jsou plnidla, pojiva, rozpouštědla, atd., která neinterferují s požadovanou účinností PPS. Pro úpravu velikosti dávkové formy je také možno použít plnidla, jako jsou hlínky nebo křemičitá zemina.

15 Mohou se požadovat další složky, jako jsou pomocné a nosné látky, pro zajištění žádaných fyzikálních vlastností dávkové formy. Tyto fyzikální vlastnosti jsou například rychlost uvolňování, textura a velikost. Příklady pomocných a nosných látek použitelných v perorálních dávkových formách jsou vosky, jako je včelí vosk, ricinový vosk, glykovosk a karnaubský vosk, celulózové látky, jako je methylcelulóza, ethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, acetát-ftalát celulózy, hydroxypropylcelulóza a hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylchlorid, polyvinylpyrrolidon, stearylalkohol, glycerinmonostearat, methakrylatové sloučeniny, jako je polymethakrylát, methalmethakrylát a ethylenglykoldimethakrylát, polyethylenglykol a hydrofilní klovatiny.

20 V prostředcích podle tohoto vynálezu se požaduje přítomnost aktivní složky PPS mezi 50 a 300 mg na dávkovou jednotku. Přesné dávkování podávané každému pacientovi bude záviset na stavu, který se má léčit, a na fyzických vlastnostech pacienta, jako je stáří a tělesná hmotnost.

25 Účinnost farmaceutickou složkou může být PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, například sodná sůl. Jednu z preferovaných perorálních dávkových forem pro použití při způsobu podle tohoto vynálezu jsou želatinové tobolky Elmiron^R (Baker Norton Pharmaceuticals, Inc., Miami, Florida), které obsahují 100 mg sodné soli PPS a jako pomocné látky mikrokrytalickou celulózu a stearat hořečnatý.

30 I když se preferuje perorální způsob podávání, zahrnuje popisovaný způsob léčení též podávání PPS nebo jeho soli parentální, transdermální, transmukózní cestou nebo jinými způsoby podávání, které jsou známé a konvenčně používané v oboru lékařství a farmacie. Prostředky podle tohoto vynálezu mohou též zahrnovat PPS ve farmaceuticky přijatelných parenterálních, transdermálních, transmukózních a dalších konvenčních vehikulích a dávkových formách spolu s vhodnými inertními rozpouštědly, pomocnými látkami a přísadami. Mnohé příklady takových farmaceuticky přijatelných vehikulí lze nalézt v Remington's Pharmaceutical Sciences (17. vydání, 1985) a v dalších standardních testech. Při jakémkoliv způsobu podávání nebo typu farmaceutické dávkové formy je denní dávkové rozmezí aktivní složky PPS od zhruba 2 do zhruba 50 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta nebo do zhruba 140 do zhruba 3500 mg u dospělého člověka a přednostně zhruba 5 až 30 mg/kg nebo zhruba 350 až 2000 mg, i když se při parenterálním podávání budou pravděpodobně používat dávková množství blízko spodního konce rozmezí.

45 Farmaceutické prostředky používané ve způsobu podle tohoto vynálezu mohou zahrnovat účinné složky jiné než PPS nebo soli PPS, například jiné prostředky, které mohou být použitelné při prevenci poškození ledviny vyvolaného cyklosporinem nebo toxicity.

50 V souladu s různými ztělesněními způsobu podle tohoto vynález lze prostředek obsahující PPS (nebo sůl PPS) podávat pacientovi před zahájením terapie cyklosporiny nebo přípravkem takrolimus (například až několik dnů před touto terapií), současně s terapií cyklosporiny nebo přípravkem takrolimus a/nebo přípravkem takrolimus. V jednom preferovaném ztělesnění se podává alespoň jedna dávka PPS nebo soli PPS pacientovi během 24 h před podáním, současně s podáváním nebo během 24 h po podávání cyklosporinů nebo přípravku takrolimus. Prostředek obsahující PPS se může podávat pacientovi současně s prostředkem obsahujícím cyklosporin nebo

takrolimus, avšak v oddělené dávkové formě, nebo se může podávat pacientovi v jiných denních dobách než se podává prostředek obsahující cyklosporin nebo takrolimus.

5 Alternativně lze v dalším ztělesnění podle tohoto vynálezu podávat kombinaci PPS nebo soli PPS a dávkové formy cyklosporinu (nebo přípravku takrolimus) savci, který potřebuje imunosupresivní terapii. Takové kombinované dávkové formy obsahují účinné množství buď cyklosporinu, nebo přípravku takrolimus, vyvolávající imunosupresi, například zhruba 25 až 200 mg cyklosporinu, přednostně CyA. Kombinované dávkové formy též obsahují účinné množství PPS nebo PPS soli snižující nefrotoxicitu, například zhruba 50 až zhruba 500 mg. Takové dávkové formy 10 mohou být v jakémkoliv vhodné formě pro perorální či parenterální podávání nebo se mohou podávat, jak se popisuje výše, a mohou obsahovat jakákoliv farmaceuticky přijatelná plnidla, pojiva, rozpouštědla, vehikula a další pomocné látky či inertní složky, které považuje za vhodné ten, kdo má zkušenost v oboru farmacie.

15 Cyklosporin, který se v současné době nejčastěji používá v klinických aplikacích pro zajištění imunosuprese nebo pro léčení autoimunitní či imunožánlivé choroby, je CyA, uváděný též jako cyklosporin. Avšak podávání prostředku s PPS podle tohoto vynálezu současně s cyklosporinem pro zabránění nefrotoxicity se může provádět s kterýmkoliv cyklosporinem, například s cyklosporiny A až Z a s jejich deriváty. Dále lze kterýkoliv z cyklosporinů A až Z nebo kterýkoliv jiný 20 cyklosporin použít v kombinované dávkové formě spolu s PPS nebo se solí PPS v nových kombinovaných dávkových formách podle tohoto vynálezu. Vzhledem k tomu, že intracelulární signální cesty a profil renální toxicity FK-506 nebo takrolimu je podobný jako u CyA, je pravděpodobné, že toxicita související s podáváním prostředku takrolimus by se též měla zlepšit současným podáváním PPS nebo soli PPS.

25

Struktury cyklosporinů A až Z (vesměs cyklické undekapeptidy) uvádí tabulka 1.

Tabulka 1

Cyklosporiny A–Z

Cyklosporin	Aminokyseliny										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
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-aminokyseliny	Abu	Sar	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

5 Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ukazují účinnost nového způsobu prevence nebo podstatného snížení a reverze nefrotoxicity vyvolané cyklosporiny, zejména arteriolárních nekrotických lézí v ledvinách. Tyto příklady jsou pouze ilustrativní a nejsou zamýšleny tak, že by stanovovaly látky, prostředky nebo dávková rozmezí, které se třeba výlučně využívat při praktickém provádění tohoto vynálezu.

15 Příklad 1

Dvě skupiny krys Sprague–Dawley dostávají dietu o nízkém obsahu soli po dobu dvou týdnů před provedením této experimentální studie a na této dietě se udržují po celou dobu trvání studie.

První skupina (kontroly) poté dostává injekčně 15 mg/kg/d CyA po dobu 45 d. Druhá skupina dostává stejnou dávku CyA jako první skupina, avšak současně dostává denně injekci 10 mg/kg PPS (ELMIRON^R) po dobu 45 d. Na konci období studie se zvířata utratí a jejich ledviny se zkoumají mikroskopy a morfometrickým vyhodnocením.

5

Jak ukazují mikrofotografie na obr. 1A a 1B, ledviny krys kontrolní skupiny vykazují velké oblasti intersticiální fibrózy. Ve fibrotických oblastech je uzavřen malý počet zánětlivých buněk. Ledviny krys dostávajících CyA a ELMIRON^R mají většinu tubulů těsně uspořádaných jako v normálním stavu se zřejmým poklesem míry fibrózy nebo buněčného infiltrátu mezi tubuly.

10

Míra intersticiální fibrózy v každé z testovaných skupin se hodnotí kvantitativně morfometrickým vyšetřením ledvin. Jak ukazuje obr. 2, u krys léčených přípravkem ELMIRON³ dochází zhruba k 50% snížení intersticiální fibrózy.

15

Glomerální rozměr v ledvinách krys u kontrol a u skupiny léčené ELMIRONEM^R se měří analýzou obrazu. Při použití standardního morfometrického způsobu se postupně vyhodnocuje 50 glomerulů. Jak ukazují obr. 3, průměrný objem glomerulů ve skupině dostávající CyA u ELMIRON^R v injekcích je významně větší než glomerální objem u kontrolních zvířat, která dostávala pouze CyA. To ukazuje, že PPS chrání glomeruly krys v léčené skupině před ischemickou retrakcí způsobenou CyA.

20

Příklad 2

25

Dvě skupiny krys Sprague–Dawley dostávají dietu o nízkém obsahu sodíku po dobu dvou týdnů před zahájením experimentální studie a na této dietě jsou udržovány po celou dobu studie. První skupina (kontroly) poté dostává 15 mg/kg/d injekce CyA po dobu 15 d. Druhá skupina dostává stejnou dávku CyA jako první skupina, avšak též dostává denně injekce 10 mg/kg PPS (ELMIRON^R) po dobu 15 d. Na konci období studie se zvířata utratí a jejich ledviny se mikroskopicky vyšetřují.

30

Obr. 4A a 4B jsou mikrofotografie ukazující průřezy glomerulů z ledvin krys z kontrolní skupiny (obr. 4A) a ze skupiny léčené ELMIRONEM^F (obr. 4B). Na obr. 4A lze vidět malé (aférentní) arteriolu, která má fibrinoidní nekrózu zasahující její celou stěnu vpravo od glomerulu (ve středu pole).

35

Naproti tomu na obr. 4B nejsou žádné léze v aferentních a eferentních arteriolách při glomerulárním vaskulárním pólu.

40

Počet fibrinoidních lézí v aferentních arteriolách byl vyhodnocen v ledvinách kontrolní skupiny a skupiny léčené ELMIRONEM^R stejně tak, jako ve skupině normálních neléčených krys Sprague–Dawley. V každé ledvině bylo vyhodnoceno padesát po sobě následujících oblastí vaskulárního pólu. Jak ukazuje obr. 5, počet lézí nalezených ve skupině léčené ELMIRONEM^R byl signifikantně nižší než ve skupině zvířat, která dostávala samotný CyA.

45

Příklad 3

50

Cílem této studie je stanovit, zda má PPS účinek na gastrointestinální absorpci CyA, kterou lze zjišťovat na základě hladiny CyA v krvi.

Jedna skupina deseti krys Sprague–Dawley dostávala CyA (10/mg) sondou do žaludku v olivovém oleji. Hladiny v celkové krvi se stanovují u každého zvířete po 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 12 h a 24 h po podání CyA. Koncentrace CyA ve vzorcích se měří metodou ELISA.

55

Průměrné hladiny CyA pro tyto skupiny ukazují obr. 6A. Vrcholové hladiny v krvi se dosahují po době od 5 do 8 h po podání a navracejí se k počátečním hladinám po 24 h. Mezi jednotlivými zvířaty je značný rozptyl, což je běžný nálezu u této formy CyA.

- 5 Druhá skupina 10 krys Sprague–Dawley dostávala CyA (10 mg/kg) v olivovém oleji a PPS (ELMIRON^R) 5 mg/kg ve vodě sondou do žaludku. Vzorky celkové krve od těchto zvířat se odebírají ve stejných intervalech jako u kontrolní skupiny a měří se hladiny CyA. Střední hodnoty pro skupiny v každém časovém intervalu ukazuje obr. 6B.
- 10 Lze zaznamenat, že křivka na obr. 6B je podobná křivka na obr. 6A, i když rozptyl hodnot pro jednotlivá zvířata je značně nižší. Tyto výsledky ukazují, že současné podávání perorálního PPS s perorálním CyA nepoškozuje střední absorpci CyA ani nesnižuje dosažené krevní hladiny. Podobně neovlivňuje současné podávání PPS únik CyA z krevní plazmy.
- 15 Ukazuje se tedy, že jsou zajištěny způsoby a prostředky dosahující různé záměry tohoto vynálezu, které jsou dobře přizpůsobené pro splnění podmínek praktického použití.

Jelikož je možno provést různá ztělesnění výše popsaného vynálezu a jelikož lze provést různé změny v ztělesněních popsaných výše, je třeba chápat, že veškeré skutečnosti, které se zde popisují, je třeba uvažovat jako ilustrativní a nikoliv jako omezující.

To, co je nárokováno jako nové a požadováno pro ochranu patentem, se uvádí v následujících nárocích.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

- 30 1. Použití pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro společné podávání s cyklosporinem nebo takrolimem pro prevenci nefrotoxicity nebo renální dysfunkce týkající se fibrotických poškození nebo jizev v interstitiu ledviny.
- 35 2. Použití podle nároku 1, kde pacient již dostává terapii cyklosporinem nebo takrolimem.
3. Použití podle nároku 1, kde pacient má dostávat terapii cyklosporinem nebo takrolimem.
4. Použití podle nároku 1, kde dávka tohoto farmaceutického prostředku obsahujícího PPS nebo sůl PPS je podávána pacientovi v průběhu 24 hodin před podáním cyklosporinu nebo takrolimu, současně s tímto podáním nebo 24 hodin po tomto podání.
- 40 5. Použití podle nároku 1, kde dostatečné množství popsaného farmaceutického prostředku s obsahem PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je podáváno pacientovi pro zajištění celkové denní dávky 2 až 50 mg na kg tělesné hmotnosti pacienta nebo 140 až 3500 mg PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.
- 45 6. Použití podle nároku 5, kde tato denní dávka je 5 až 30 mg/kg nebo 350 až 2000 mg.
7. Použití podle nároku 1, kde tento farmaceutický prostředek je perorálně podávanou dávkovou formou.
- 50 8. Použití podle nároku 7, kde tato dávková forma je zvolena ze skupiny obsahující konvenční tablety nebo tablety s pozdrženým uvolňováním, potahované tablety, tobolky, drobné tabletky, pastilky, kapaliny a léčebné nápoje.

55

9. Použití podle nároku 7, kde tato dávková forma zahrnuje alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou inertní složku.
- 5 10. Použití podle nároku 9, kde touto inertní složkou je plnidlo, pojivo, rozpouštědlo, pomocná látka nebo nosná látka.
11. Použití podle nároku 7, kde tato dávková forma obsahuje 50 až 300 mg na jednotku PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.
- 10 12. Použití podle nároku 10, kde tento farmaceutický prostředek je ve formě želatinové tobolky obsahující sodnou sůl PPS, mikrokrytalickou celulózu a stearat hořečnatý.
13. Použití pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro společné podávání s účinným množstvím cyklosporinu nebo takrolimu vyvolávajícím imunosupresi pro prevenci nebo snížení rozvoje nefrotoxicity nebo renální dysfunkce týkající se fibrotických poškození nebo jizev v interstitium ledviny.
- 15 14. Použití podle nároku 13, kde dávka farmaceutického prostředku obsahujícího PPS nebo sůl PPS je podávána pacientovi v průběhu 24 hodin před podáním cyklosporinu nebo takrolimu současně s tímto podáním nebo v průběhu 24 hodin po tomto podání.
- 20 15. Použití podle nároku 1 nebo 13, kde tento cyklosporin nebo takrolimus je podáván pacientovi perorálně nebo parenterálně.
- 25 16. Použití podle nároku 1 nebo 13, kde tento farmaceutický prostředek obsahující PPS nebo sůl PPS je podáván pacientovi perorálně nebo parenterálně.
17. Použití podle nároku 1 nebo 13, kde tento cyklosporin je zvolen ze skupiny obsahující cyklospiriny A až Z.
- 30 18. Použití podle nároku 17, kde tímto cyklosporinem je cyklosporin A.
19. Použití podle nároku 14, kde dostatečné množství tohoto farmaceutického prostředku je podáváno pacientovi pro zajištění dávky 2 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta nebo 140 až 3500 mg PPS nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.
- 35 20. Použití podle nároku 19, kde tato dávka je 5 až 30 mg/kg nebo 350 až 2500 mg.
21. Použití podle nároku 13, kde tento farmaceutický prostředek je perorálně podávanou dávkovou formou.
- 40 22. Použití podle nároku 1 nebo 13, kde tento farmaceutický prostředek je parenterálně podávanou dávkovou formou.
- 45 23. Použití podle nároku 1 nebo 13, kde touto farmaceuticky přijatelnou solí je sodná sůl.
24. Použití podle nároku 1 nebo 13, kde tímto pacientem je člověk.
25. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství imunosupresivního prostředku vyvolávající imunosupresi, zvoleného ze skupiny zahrnující cyklosporin nebo takrolimus, a účinné množství pentosanpolysulfátu (PPS) nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli snižující nefrotoxicitu.
- 50 26. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že tímto imunosupresivním prostředkem je cyklosporin.
- 55

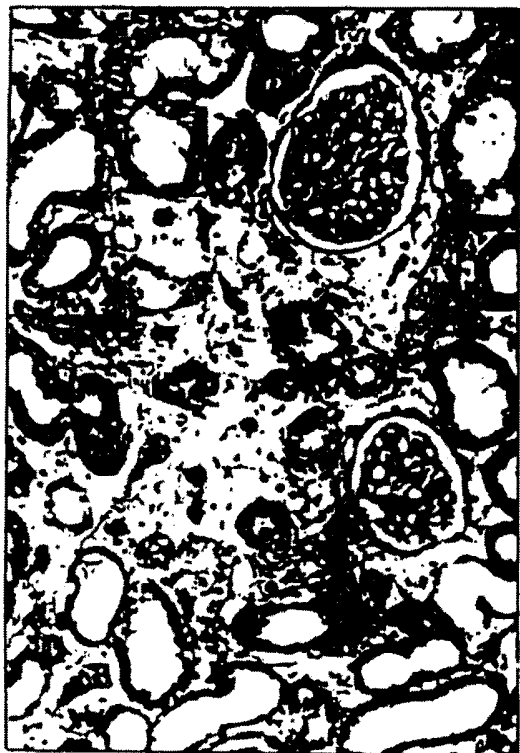
27. Prostředek podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že tento cyklosporin je zvolen ze skupiny zahrnující cyklosporiny A až Z.
- 5 28. Prostředek podle nároku 27, **vyznačující se tím**, že obsahuje 25 až 250 mg cyklosporinu a 50 až 500 mg PPS nebo soli PPS.
29. Prostředek podle nároku 28, **vyznačující se tím**, že tímto cyklosporinem je cyklosporin A.
- 10 30. Prostředek podle nároku 29, **vyznačující se tím**, že je perorálně podávanou dávkovou formou.
31. Prostředek podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že tato dávková forma je zvolena ze skupiny zahrnující konvenční tablety nebo tablety s pozdrženým uvolňováním, potahované tablety, tobolky, drobné tabletky, pastilky, kapaliny a léčebné nápoje.
- 15 32. Prostředek podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že tato dávková forma zahrnuje alespoň jednu farmaceuticky přijatelnou inertní složku.
- 20 33. Prostředek podle nároku 32, **vyznačující se tím**, že touto inertní složkou je plnidlo, pojivo, rozpouštědlo, pomocná látka nebo nosná látka.
34. Prostředek podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že je parenterálně podávanou dávkovou formou.
- 25 35. Prostředek podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že touto farmaceuticky přijatelnou solí PPS je sodná sůl.

30

6 výkresů

Obr. 1A

Obr. 1B

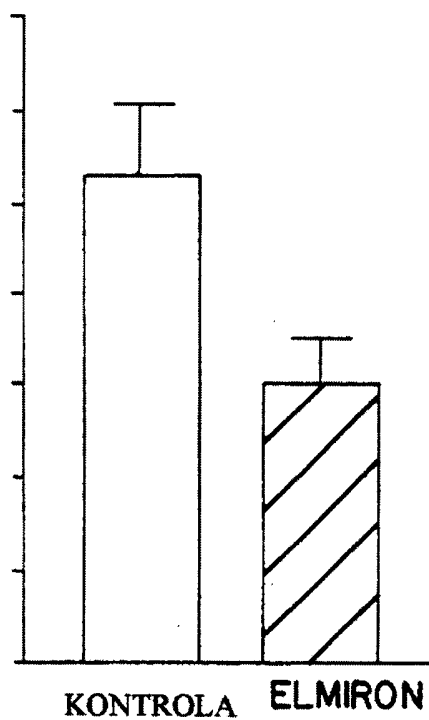


KONTROLA

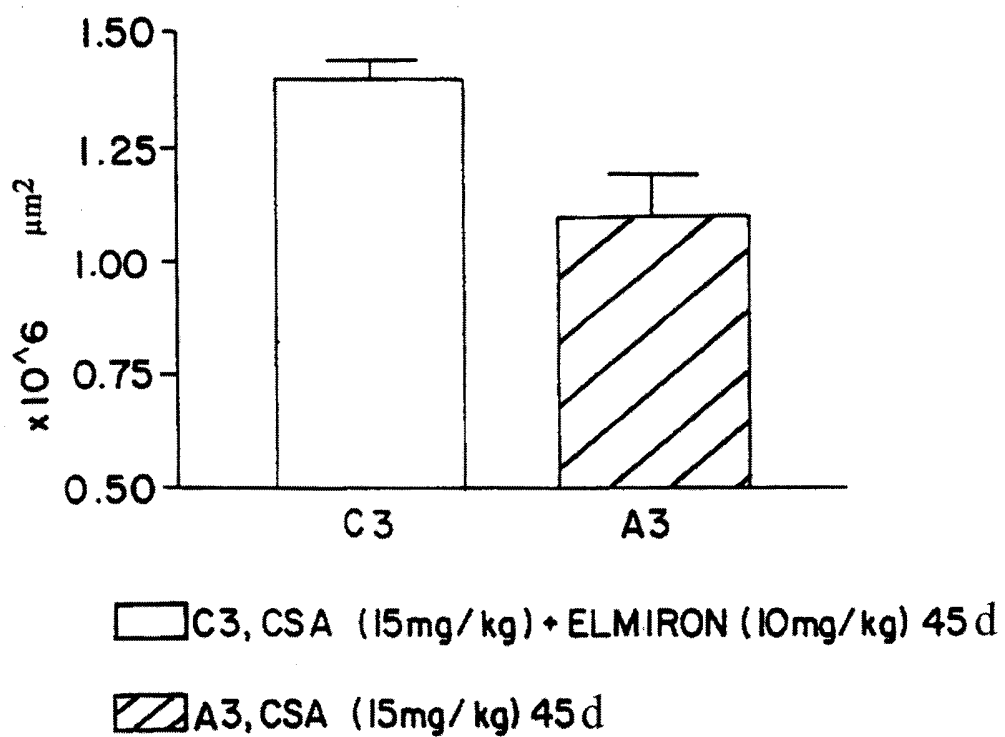


ELMIRON

Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4A

Obr. 4B



CyA

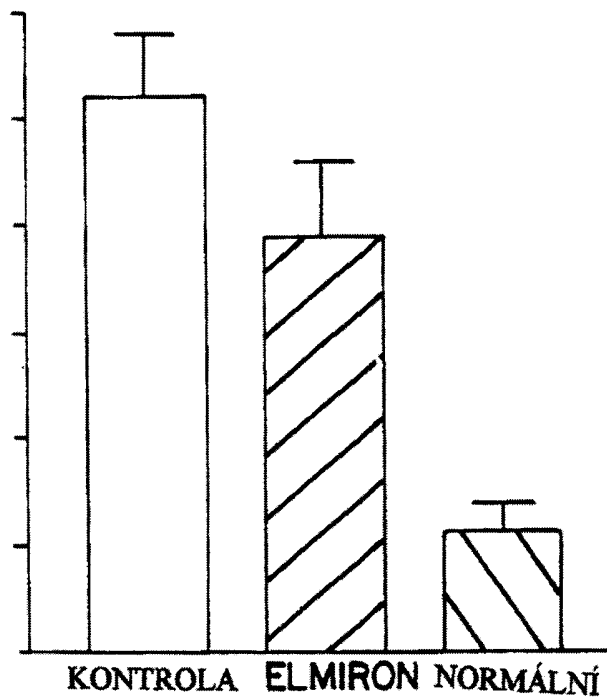
15d



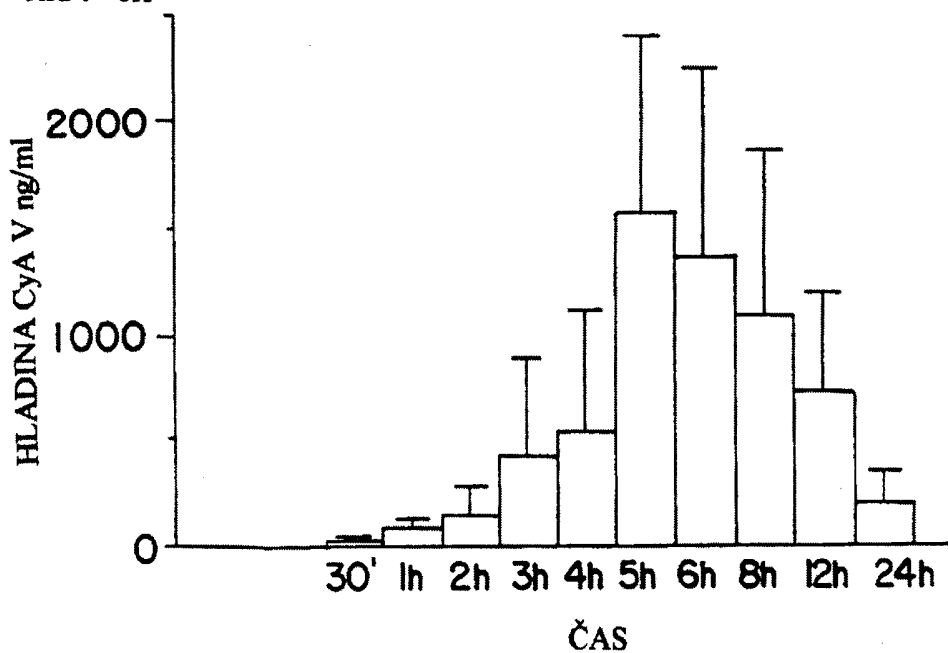
CyA+E

15d

Obr. 5

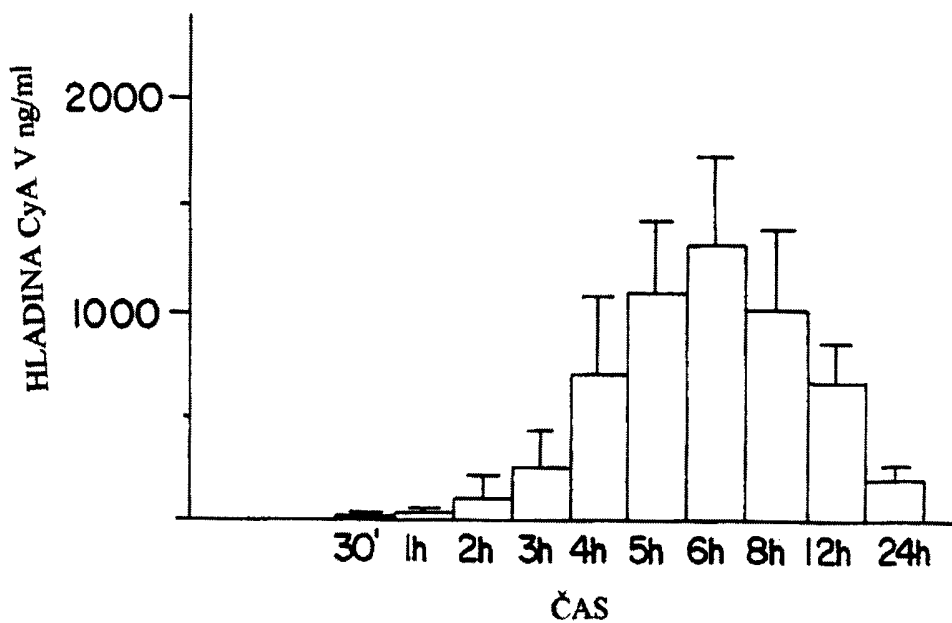


Obr. 6A



□ CyA PERORÁLNĚ

Obr. 6B



□ CyA + ELMIRON
PERORÁLNĚ

Konec dokumentu