

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 -376

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.08.1999 27.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9918779 1999/MI001998**

(33) Země priority: **GB IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**

(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/07678**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/10446**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/565

A 61 K 31/66

A 61 K 38/38

A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

PHARMACIA & UPJOHN S. P. A., Milano, IT;

(72) Původce:

Muggetti Lorena, Meda, IT;

Colombo Paolo, Milan, IT;

Martini Alessandro, Milano, IT;

Buzzi Giovanni, Milan, IT;

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Přípravky pro mimostřevní použití estramustin-
fosfátu a albuminu**

(57) Anotace:

Farmaceutický přípravek, který obsahuje mimostřevně přijatelný nosič nebo ředidlo estramustin-fosfátu s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr estramustin-fosfátu k lidskému albuminu je od 1:5 do 1:0,3. Přípravek je podáván podle kombinovaného chemoterapeutického režimu ve spojení s jedním nebo dvěma chemoterapeutickými činidly. Přípravek také umožňuje podávání estramustin-fosfátu bez vedlejších účinků v místě injekce.

CZ 2002 - 376 A3

Přípravky pro mimostřevní použití estramustin -fosfátu a albuminu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických přípravků estramustin-fosfátu pro mimostřevní použití a hlavně na přípravky estramustin-fosfátu pro mimostřevní použití dále obsahující lidský albumin.

Dosavadní stav techniky

Estramustin-fosfát (Merck Index, XII Ed., No. 3749, 1996) je derivát estradiol-17 β -fosfátu široce znám odborníkům jako antitumorozní činidlo, běžně používané při léčení pokročilého adenokarcinomu prostaty.

Lék je obvykle podáván perorálně, výhodně v dávkování 10 až 15 mg/kg/den.

Nitrožilní podávání je však také přizpůsobeno některým zvláštním případům.

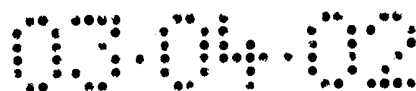
Například počáteční nitrožilní podávání estramustin-fosfátu následované perorálním podáváním bylo oznámeno v dávkách současně s perorálním podáváním léku , např. 300 až 600 mg denně podáváno nitrožilně a obvykle opakovaně po několik po sobě jdoucích dnech (viz odkaz British Journal of Urology, 1977, 49, 73 až 79, J.Urol. 108:303-306, 1972, Eur. Clin. Pharmacol. 26(1), 113 až 119, 1984, Eur. Urol. 1990, 17, 216 až 218).

Estramustin-fosfát tak jako ostatní dobře známé cytotoxické sloučeniny používané při antitumorozní terapii jsou známy tím, že způsobují cévní poškození v místě injekce, obzvláště když jsou podávány jinou cestou než zažívacím traktem.

Například studie na pacientech, léčených estramustin-fosfátem, podávaným jako pomalá nitrožilní injekce nebo jako bolus v dávce 300 mg/denně, ukázala tromboflebitidu a místní podráždění při nitrožilním injekčním podání.

Vzhledem k těmto nežádoucím účinkům se nitrožilní podávání estramustin-fosfátu, tak žádané u mnoha pacientů omezuje, zavádí se centrální linka a v některých případech dokonce se přerušuje léčení.

S cílem minimalizovat nežádoucí účinky spojené s nitrožilním podáváním cytotoxických činidel, je oznámeno několik prostředků v oboru.



- 2 -

Mezi nimi je použití cyklodextrinů v přípravě přípravků pro mimostřevní podávání cytotoxických látek známé tím, že způsobuje vředové poškození. Viz odkaz ,US patent č. 5 804 568 s názvem Supergen Inc.

Také v oboru známé přípravky pro nitrožilní podávání estramustin-fosfátu obsahující lidský albumin jsou podle literatury charakterizovány několika místními vedlejšími účinky na injekci aktiva (viz odkaz, H. Schutz et al., Krankenhauspharmazie, II zear, issue No.3, 1988).

V tomto ohledu, byly nalezeny přípravky pro mimostřevní použití obsahující estramustin-fosfát spolu s lidským albuminem, které neočekávaně měly za následek dosažení optimální ochrany před vedlejšími účinky dokonce při nižších koncentracích lidského albuminu, s ohledem na aktivo ve srovnání s koncentrací albuminu předchozích přípravků v oboru.

Podstata vynálezu

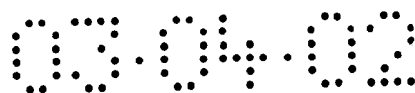
Proto je předmětem předkládaného vynálezu přípravek pro mimostřevní použití obsahující estramustin-fosfát s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr mezi estramustin-fosfátem a lidským albuminem je od 1:5 do 1:0,3.

Přípravek jednou podaný nitrožilně pacientům jako předmět předkládaného vynálezu nevyprovokuje vředové poškození ani tromboflebitidu v místě injekce.

V předkládaném vynálezu, dokud není uvedeno jinak, se termínem přípravek obsahující estramustin-fosfát jako aktivní přísadu, rozumí jakýkoliv přípravek obsahující estramustin-fosfát jak v kyselé formě nebo jako farmaceuticky přijatelná sůl pro mimostřevní podávání jako například, sůl se zásaditou aminokyselinou nebo s N-methyl- glukaminem, jinak přiřazovaný k megluminu.

Výhodně estramustin-fosfát je ve formě jeho megluminové soli.

Podle výhodného provedení vynálezu, výše uvedené přípravky jsou s výhodou používány pro nitrožilní aplikace.



- 3 -

Protože tyto přípravky lze podávat pacientům jako pomalá injekce, např. přes 30 minut až 3 hodiny nebo jako bolusová injekce, také přiřazovaná k bodu IV (nitrožilní) tlak.

Výhodně předmět přípravků předkládaného vynálezu obsahuje estramustin-fosfát s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr mezi estramustin-fosfátem a lidským albuminem je od 1:4 do 1:0,4.

Dokonce výhodněji hmotnostní poměr mezi estramustin-fosfátem a lidským albuminem je od 1:1 do 1:0,5.

Kromě toho z hlediska nízkého množství požadovaného albuminu, přípravky vynálezu poskytují velmi výhodnou metodu pro podání estramustin-fosfátu nitrožilně, i když jsou potřeba vysoké dávky aktiva..

To je proto další předmět vynálezu přípravku pro mimostřevní použití obsahující estramustin-fosfát jako jednoduchá infúzní dávka aktiva, překračující 1300mg, v příměsí s lidským albuminem, kde hmotnostní poměr mezi estramustin-fosfátem a lidským albuminem je od 1:5 do 1:0,3.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu je dále připraven přípravek pro mimostřevní použití obsahující estramustin-fosfát jako jedna infusní dávka aktiva přesahující 950 mg/m^2 s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr mezi estramustin-fosfátem a lidským albuminem je od 1:5 do 1:0,3.

Předmět přípravků předkládaného vynálezu dovoluje podávání aktiva jako samostatného činidla nebo jinak v kombinaci s se známými antirakovinnými léčeními jako radioterapie nebo režim chemoterapie v kombinaci s cytostatickými nebo cytotoxickými činidly, antibiotiky, alkylačními činidly, antimetaboliky, hormonálními činidly např. inhibitory aromatázy, imunologickými činidly, činidly typu interferonu, inhibitory cyklooxygenázové, (např. COX-2 inhibitory), inhibitory metallomatrixproteázy, telomerázy, tyrosin kinázy, činidly blokujícími receptory růstového faktoru, anti-HER činidly, anti-EGFR činidly, činidly působícími proti angiogenezi, činidly farnesyl transferázy, inhibitory transdukce signálu rasraf, rozlišovací převodové dráhové



- 4 -

inhibitory, inhibitory buněčného cyklu, ostatní cdks inhibitory, tubulinová vázaná činidla, inhibitory topoisomerázy I a II a tak podobně.

Jako příklad výše uvedené přípravky je lze podávat v kombinaci s jedním nebo dvěma chemoterapeutickými činidly, případně z toho v okruhu liposomálních přípravků.

Příklady chemoterapeutických činidel jsou například taxany, deriváty taxanů, CPT-11, kamptotecin a jeho deriváty, antracyklinové glykosidy, např. doxorubicin, idarubicin nebo epirubicin, etaposid, navelbin, vinblastin, carboplatina, cisplatina a podobně, případně z toho v okruhu liposomálních přípravků.

Kromě toho výše zmíněné přípravky lze také podávat v kombinaci s proteinovými kinázovými inhibitory jako např. deriváty indolinu zveřejněné Sugenum v mezinárodních patentových aplikacích WO 96/40116 a WO 99/61422, které jsou zde začleněny v odkazu.

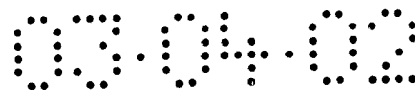
Z tohoto hlediska, předmět přípravků vynálezu lze výhodně podávat v kombinaci s 3-[4-(2-karboxyetyl-3, 5-dimethylpyrrol-2-yl)metylidenyl]-2-indolinon a 3-[2,4-dimethylpyrrol-5-yl)metylidenyl]-2-indolinon, lépe známý jako Sugem SU 6668 a SU 5416.

Přípravky vynálezu lze podávat po částech se známými antirakovinnými činidly, když je kombinování přípravku nevhodné.

Proto je dále předmětem předkládaného vynálezu výrobek obsahující přípravek pro mimostřevní použití estramustin-fosfátu s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr mezi estramustin-fosfátem a lidským albuminem je od 1:5 do 1:0,3 a jednoho nebo víc chemoterapeutických činidel jako kombinovaná příprava pro současně probíhající, samostatné nebo následné použití v antirakovinné terapii.

Toxikologie

Pro studování místních dráždivých vlivů estramustin-fosfátu po opakovaném nitrožilním podávání krysám ve srovnání s přípravkem estramustin-fosfátu podle



předkládaného vynálezu , aktivo bylo zředěno v různých nádobkách jako vodný roztok pro injekci a vodný roztok pro injekci dále obsahující různá množství lidského albuminu.

Obzvláště následující roztoky estramustin-fosfátu ku lidskému albuminu v hmotnostním poměru 1:3,3 a 1: 0,8 byly připraveny a testovány.

Byli použity samčí krysy Spague-Dawley, pro jejich přijatelnost jako předvídatelé toxických změn v člověku. Krysy byly 6 týdnů staré na začátku studie.

Estramustin-fosfát ve formě megluminové soli byl podáván skupinám krys jako opakovaná nitrožilní injekce během 3 dní. Krysy uhynuly: polovina krys ve čtvrtém dni a polovina v pátém dni.

Hladina dávky estramustin-fosfátu ve všech různých různých testovaných roztocích byla 150 mg/kg/den.

Denně byla zaznamenávána klinická pozorování. Tromboflebitické vedlejší účinky měly za následek tmavě modročerné zbarvení ocasu během doby léčení.

Značkový systém založený na zbarvení ocasu a jeho rozšíření bylo použito k hodnocení různě testovaných přípravků.

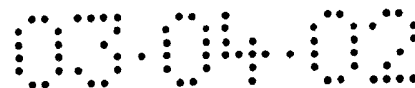
Značkový systém považoval vodní roztok estramustin-fosfátu za pozitivní kontrolu (označená toxicita). Voda pro injekci byla podávána ke kontrolní skupině jako negativní kontrola (neoznačení toxicity).

Histologické zhodnocení bylo přeneseno na ocas krys léčených prostředkem vynálezu.

Estramustin-fosfát ve vodném roztoku v použité dávce vyvolal místní dráždivé vlivy v místě injekce po prvním podání a označil toxicitu značkami na konci pokusu.

Přípravky obsahující albumin podle předkládaného vynálezu nevykazovaly žádné označení toxicity, i když albumin byl přítomný ve velmi nízkých koncentracích.

Histologické vyhodnocení bylo provedeno na ocasech krys léčených předkládaným přípravkem.



Tak byl vytvořen závěr, že estramustin-fosfát ve vodných roztocích obsahující lidský albumin podle předkládaného vynálezu vyvolal značně menší místní dráždivé vlivy ve srovnání se vodným roztokem samotným.

Jeden zvláště výhodný plán pro podávání přípravku estramustin-fosfátu podle vynálezu je jednotlivá infúze dávaná jednou týdně v maximální dávce 4000 mg nebo 3500 mg/m².

Další výhodný plán je podávání jednotlivého léku infúzí jednou za každý druhý až čtvrtý týden.

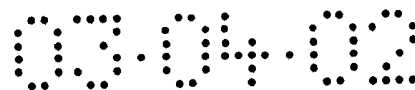
Jeden terapeutický postup je výhodnější než jiný jsou-li uvažovány postupy zahrnující ještě průvodní terapii.

Přípravky předkládaného vynálezu jsou užitečné v antitumorozní terapii, obzvláště v léčení rakoviny prostaty, rakoviny prsu, kůže, rakoviny plic, slinivky břišní, konečníku, vaječníků a rakoviny mozku.

Předmět přípravků předkládaného vynálezu je připraven podle dohodnutých technik přizpůsobených přípravě farmaceutických forem pro mimostřevní použití. Typicky příslušná množství estramustin-fosfátu buď jako suchý prášek nebo ve lyofilisované formě je rozpuštěno do farmaceuticky přijatelného roztoku pro mimostřevní použití a potom přimíseno příslušné množství lidského albuminu, buď jako suchý prášek nebo jako obchodně vhodný roztok, např. lidský albumin s obsahem 25 % hmotnostních, 20 % hmotnostních nebo 5 % hmotnostních, případně příslušně zředěný.

Jako příklad příslušného množství estramustin-fosfátu ve formě vhodné soli takové jako např. N-methyl-glukaminová sůl, která je rozpuštěna ve vhodném množství sterilní vody nebo ve vodném roztoku dextrozy, např. 5 % hmotnostních dextrozy ve vodě pro nitrožilní podávání a potom přimíseno s příslušným množstvím práškového lidského albuminu.

Výše popsaná příměs je míchána, sterilizována a následně lyofilizována podle dohodnutých technik.



- 7 -

Do sucha vymražený přípravek je připravován a skladován v nádobkách pro injekci: přídavek příslušného množství sterilované vody fyziologického roztoku pro základní použití, umožňuje přípravu konečného přípravku k injekci.

Jinak, příslušné množství estramustin-fosfátu například jako N-methyl-glukaminová sůl a lyofilizovaná forma je přidáno k příslušnému množství vody nebo fyziologickému roztoku pro mimostřevní použití už obsahující lidský albumin.

V takovém případě, příprava konečného přípravku k injekci je provedena těsně před jeho použitím, a to znovu vytvořením lyofilizované formy obsahující aktivní princip, například N-methyl- glukaminovou sůl estramustin-fosfátu, v přítomnosti fyziologického roztoku pro mimostřevní použití obsahující příslušné množství lidského albuminu.

Proto je dalším předmětem vynálezu výrobek obsahující estramustin-fosfát nebo jeho soli v lyofilizované formě a fyziologický roztok pro mimostřevní použití obsahující lidský albumin.

Výše popsané metody jsou také vhodné pro přípravu vysokých dávek přípravku estramustin-fosfátu za dodržení žádaného hmotnostního poměru mezi složkami.

Jednotná síla přípravku k injekci závisela na koncentraci aktiva v roztoku samotném a ovšem na plnicím objemu nádobek, používaných k přípravě konečného přípravku.

Dodatečně, přípravky předkládaného vynálezu případně obsahují farmaceuticky přijatelné excipienty pro mimostřevní podávání jako například bulková činidla např. laktoza nebo mannitol, pH pufrů, anti-oxidanty, konzervační činidla, seřizovače napětí a tak podobně.

Následující příklady slouží jen jako ilustrace a v žádném případě nejsou vymezením vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava estramustin-fosfátu : albumin=1:3,3 hmotnostní poměr



- 8 -

Estramustin-fosfát (300 mg) byl zvážen v kádince a rozptýlen v 5 ml vody magnetickým mícháním. N-methyl-glukamin (120,8 mg) byl potom přidán za stálého míchání k vodní dispersi aktiva a po několika minutách byl získán čirý roztok. 4 ml obchodně vhodného roztoku lidského albuminu o koncentraci 25 % hmotnostních bylo přidáno za stálého míchání.

Získaný roztok byl potom doplněn vodou do konečného objemu 10 ml tak, aby bylo dosaženo konečné koncentrace 30 mg/ml estramustin-fosfátu a 100 mg/ml lidského albuminu (či 1:3,3 hmotnostní poměr).

Připravený roztok, jak je předem popsáno, příslušně sterilizován filtrací, byl testován pro svou lokální žilní toleranci u krys.

Příklad 2

Přípravek popsáný v Příkladu 1 byl také připraven rozpuštěním obchodně vhodného Estracytu, přípravku vymraženého do sucha, obsahujícího 300 mg/nádobka aktiva.

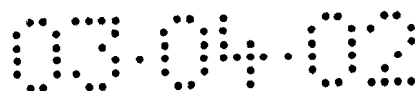
Znovu vytvořený přípravek byl vyroben za použití 10 ml roztoku 100 mg/ml lidského albuminu tak, aby byla získána konečná koncentrace 30 mg/ml estramustin-fosfátu a 100 mg/ml lidského albuminu (či 1:3,3 hmotnostní poměr).

Roztok albuminu je připraven také rozpuštěním ve vodě příslušného množství lidského albuminu jako suchého prášku nebo příslušně zředěného obchodně vhodného roztoku lidského albuminu.

Příklad 3

Příprava estramustin-fosfátu: albumin=1:0,8 hmotnostní poměr

300 mg estramustin-fosfátu bylo zváženo v kádince a rozmícháno magnetickým míchadlem v 5 ml vody. 120,8 mg N-metyl-glukaminu bylo poté přidáno k míchané vodné směsi aktiva a po 5 minutách byl získán čirý roztok. 1 ml obchodně vhodného roztoku lidského albuminu o koncentraci 25 % hmotnostních bylo přidáno k roztoku za stálého míchání.



Získaný roztok byl potom převeden doplněním do konečného objemu 10 ml vodou tak, aby byla dosažena koncentrace 30 mg/ml estramustin-fosfátu a 25 mg/ml lidského albuminu (1:0,8 jejich hmotnostní poměr).

Roztok připravený jak bylo předtím popsáno, řádně sterilizovaný filtrací, byl testován na lokální žilní toleranci u krys.

Příklad 4

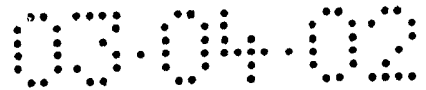
Přípravek popsáný v příkladu 3 byl také připraven rozpuštěním obchodně vhodného Estracytu, přípravku vymraženého do sucha obsahující 300 mg/nádobka aktiva. Znovu vytvoření přípravku bylo provedeno za použití 10 ml roztoku 25 mg/ml lidského albuminu tak, aby byla získána konečná koncentrace 30 mg/ml estramustin-fosfátu a 25 mg/ml lidského albuminu (či jejich 1:0,8 hmotnostní poměr)

Roztok albuminu lze připravit také rozpuštěním ve vodě příslušného množství lidského albuminu jako suchého prášku nebo příslušně zředěného obchodně vhodného roztoku lidského albuminu.

Průmyslová využitelnost

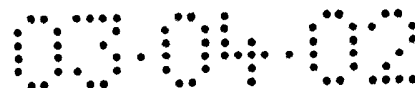
Přípravek ve formě estramustin-fosfátu s příměsí lidského albuminu při nitrožilním podávání se používá v antirakovinné terapii jako chemoterapeutické činidlo. Přípravek redukuje vedlejší účinky spojené s nitrožilním podáváním..

Používá se při léčení rakoviny prostaty, prsu, kůže, plic, slinivky břišní, konečníku, vaječníků a mozku.



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje mimostřevně přijatelný nosič nebo ředidlo a estramustin-fosfát s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr fosfátu estramustinu k lidskému albuminu je od 1:5 do 1:0,3.
2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í t í m, že hmotnostní poměr estramustin-fosfátu k lidskému albuminu je od 1:4 do 1:0,4.
3. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hmotnostní poměr estramustin-fosfátu k lidskému albuminu je od 1:1 do 1:0,5.
4. Přípravek podle jakéhokoliv předcházejícího nároku 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je v jednotlivé infúzní dávkové formě obsaženo alespoň 1300 mg estramustin-fosfátu.
5. Přípravek podle jakéhokoliv z předcházejících nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je v jednotlivé infúzní dávkové formě, obsaženo alespoň 950 mg/m² estramustin-fosfátu..
6. Přípravek podle jakéhokoliv předchozího nároku 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě pro nitrožilní použití.
7. Přípravek podle jakéhokoliv předcházejícího nároku 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že estramustin-fosfát je ve formě farmaceuticky přijatelné soli pro nitrožilní použití.
8. Přípravek podle jakéhokoliv předchozího nároku 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že estramustin-fosfát je ve formě N-metyl -glukaminové soli.



9. Přípravek podle jakéhokoliv předchozího nároku 1 až 8, vyznačující se tím, že je pro použití v léčení rakoviny.

10. Přípravek podle nároku 9, vyznačující se tím, že rakovinou je rakovina prostaty, prsu, kůže, plic, slinivky břišní, konečníku, vaječníků nebo rakoviny mozku.

11. Výrobek, vyznačující tím, že obsahuje :

(i) farmaceutický přípravek, obsahující základní přijatelný nosič nebo ředidlo a estramustin-fosfátu s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr estramustin-fosfátu k lidskému albuminu je od 1:0,5 do cca 1:0,3 a

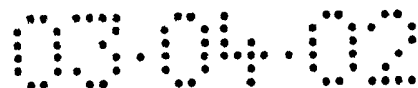
(ii) jedno nebo více chemoterapeutických činidel, jako kombinovaná příprava pro simultánní, oddělené nebo následné použití v antirakovinné terapii.

12. Výrobek podle nároku 11, vyznačující se tím, že chemoterapeutické činidlo, případně přítomné s liposomálními přípravky je vybráno z taxanů, taxanových derivátů, CPT-11, kamptotecinu a jeho derivátů, doxorubicinu, idarubicinu, epirubicinu, etoposidu, navelbinu, vinblastinu, carboplatiny, cisplatiny, Sugén SU 5416 a Sugén SU 6668.

13. Výrobek podle nároku 11, vyznačující se tím, že je pro nitrožilní použití.

14. Výrobek podle nároku 11, vyznačující se tím, že má použití v léčení rakoviny prostaty, prsu, kůže, plic, slinivky břišní, konečníku, vaječníků nebo rakoviny mozku.

15. Přípravek podle nároku 6, vyznačující se tím, že má použití v potlačení nebo redukci průvodních jevů spojených s nitrožilním podáváním estramustin-fosfátu a jeho farmaceuticky přijatelných solí.



- 12 -

16. Přípravek podle nároku 15, vyznačující se tím, že vedlejší účinky obsahují vředové poškození a tromboflebitidu v místě injekce.

17. Výrobek, vyznačující se tím, že obsahuje estramustin-fosfát nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli ve formě lyofilizovaného prášku a fyziologický roztok pro mimostřevní použití obsahující lidský albumin.

18. Použití přípravku pro výrobu léku pro základní podávání fosfátu estramustinu s příměsí lidského albuminu, kde hmotnostní poměr estramustin-fosfátu k lidskému albuminu je od 1,5 do 1:0,3.

19. Použití podle nároku 18, kde lék je ve formě nitrožilního podávání.