

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2293

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 49/00

A 61 P 9/14

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.03.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10115740**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.12.2003**

(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/DE01/04782**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/076509**

(71) Přihlašovatel:

SPECK Ulrich, Berlin, DE;

(72) Původce:

Speck Ulrich, Berlin, DE;

Scheller Bruno, Blieskastel, DE;

(74) Zástupce:

Kania František Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Přípravek pro profylaxi restenózy

(57) Anotace:

Řešení se týká přípravku k profylaxi restenózy. U dosud známých přípravků k profylaxi restenózy není možné dosáhnout v příslušných úsecích cévních stěn postačující koncentraci účinných látek, protože vyšší dávky způsobují nežádoucí vedlejší účinky. Z předloženého řešení se k přípravku přidává nejméně jedna lipofilní antihyperplastická látka, která vykazuje rozdělovací koeficient mezi butanolem a vodou 0,5. Lipofilní účinná látka je do cévní stěny přijímána rychle a v dostačujícím množství. Přípravek může být kapalný a kapilárově běžný a může obsahovat kontrastní prostředky, takže u obvykle požadovaných kontrastních smíneků dochází bez dodatečných nákladů k přenosu účinné látky do cévní stěny. Přípravek je ale možné nanést i na katétr.

Přípravek pro profylaxi restenózy

Oblast techniky

Vynález se týká přípravku k profylaxi restenózy, jakož i jeho nanesení na angiografický katétr.

Dosavadní stav techniky

Zúžení cév je důležitou příčinou nemocnosti a úmrtnosti. Místní zúžení nebo uzávěry velkých cév až do min. 2 mm průměru je možné v mnoha případech pomocí roztažných balónkových katétrů rozšířit na jejich původní světlost. Přitom se používají značně vysoké tlaky, které mohou vést k natržení zesílených cévních stěn, jejich zhmoždění nebo vtlačení do okolní tkáně. U části takových zásahů se implantují trubičkové perforované kovové podpory („stenty“), aby se cévy udržely otevřené. V mnoha případech reagují takto ošetřené cévní stěny během několika týdnů a měsíců zrychleným růstem do tloušťky, který se blíží tvoření jizev. Tím a vlivem pokročilé arteriosklerózy může dojít v relativně krátké době k novému zúžení cévy („restenóze“). Restenóza je vážný medicínský problém a způsobuje značné náklady.

Relativně klinicky účinná metoda jak předejít restenóze je ozařování zasažených oblastí cévních stěn bezprostředně po zásahu vysokou dávkou rentgenového záření (mimotělní zdroje nebo uvnitř cévy umístěné radioizotopy).

Značným nedostatkem ozáření jsou nutná bezpečnostní opatření při zacházení s léčebnými dávkami záření. Experimentálně a klinicky byly odzkoušeny četné jiné způsoby, které mají zabránit předčasné restenóze, ale dosud bez rozhodného úspěchu /Bult H. Restenosis: A challenge for pharmacology. Tips21 274-279, 2000/. Dobrých výsledků bylo dosud dosaženo pouze pomocí stenty uvolňujících léků. Pro účinnost této metody je implantace

stentů nezbytná, takže profylaxe restenózy pouze pomocí rozšíření cévy bez implantace stentu není možná.

Zbrzdění mitózy, reaktivního zesílení cévní stěny a restenózy je popsáno u velkého počtu léčiv: důležitými účinnými principy je inhibice agregace krevních destiček, enzymové brzdění, potlačování mitózy, cytostatika a kortikoidy. In vitro a částečně i pokusy na zvířatech vylo docíleno příznivých výsledků, které nebyly dosud klinicky potvrzeny. Jako vysvětlení se především uvádí, že v zasažených oblastech cévních stěn nebylo dosaženo postačující koncentrace účinné látky. To platí zvláště pro orální a intravenózní podávání, u nichž vedlejší účinky brání vyššímu dávkování. Jako alternativa bylo zkoušeno podávání pomocí speciálních katétrů, které vtlačují buď roztok léčiva póry těsně přiléhajícího balónku přímo do cévní stěny, nebo blokují přítok a odtok v cévním úseku a po určité době vystavují cévní stěnu roztoku léčiva. /Herdeg, C., M. Oberhoff, D.I. Siegel-Axel, A. Baumbach, A. Blattner, A. Küttner, S. Schröder, K.R. Karsch: Paclitaxel: Ein Chemotherapeutikum zur Restenoseprophylaxe? Experimentelle Untersuchungen in vitro und in vivo. (Paclitaxel: chemotherapeutikum k profylaxi restenózy? Experimentální výzkumy in vitro a in vivo) Z. Kardiol 89 390-397, 2000/. Účinné expozice bylo dosaženo pomalým uvolňováním léčiv předtím rozšířených úseků cév pomocí vrstvených stentů. U všech těchto způsobů zůstává obtížné dosáhnout postačující koncentrace látek na ošetřovaných úsecích cév po dostatečně dlouhou dobu. Hydrofilní účinné látky se z tkání rychle vymývaly /Baumbach, A., C. Herdeg, M. Kluge, M. Oberhoff, M. Lerch, K.K.Haase, C. Wolter, S. Schröder, K.R.Karsch: Local drug delivery: Impact of pressure, substance characteristics, and stenting on drug transfer into the arterial wall. Cathet Cardiovasc Intervent 47 102-106, 1999/. Opakované obohacení není vzhledem k invaznímu přístupu katétrem možné. Lipofilní účinné látky jsou ve vodných mediích kompatibilních s cévami nedostatečně rozpustné nebo zůstávají v roztoku ve formě micel nebo liposomů; micely nebo liposomy jsou však přijímány tkáněmi jen pomalu.

Zpracování speciálními katétry, které proud krve na čas přeruší, nebo účinný roztok vtlačí pod velkým tlakem do cévní stěny však vede k dodatečným poškozením tkáně, které ovlivňují zesílení reaktivní hyperplasie. Ovrstvené stenty uvolňující léčivo se v reprodukovatelné jakosti obtížně vyrábí, obsahují vzhledem k malé hmotnosti a filigránové formě jen velmi malé množství léčiva a nejsou schopny ovlivnit několik milimetrů proximálně a distálně ke stentu cévní úseky, které jsou pro restenozu důležité. Jestliže byl předtím implantován stent, v jehož světlosti se objevilo zúžení, dá se toto zúžení dilatací balónkového katétru odstranit. Implantace druhého stentu do vnitřního průměru prvního stentu, aby se zabránilo hyperplasii cévní stěny jako následku dilatace je nežádoucí, takže pro tento případ není k dispozici žádný účinný způsob k profylaxi restenózy. Platí rovnice, že když po angioplastice není indikace k implantaci stentu, nebo hyperplastické cévní procesy nezpůsobují jednoznačné zúžení vnitřního průměru cévy, není nutné ani rozšiřování cévy, ani implantace stentu. Některé změny ve stěnách cév mohou vést k náhlým, většinou tromboticky podmíněným uzávěrům. Také zde je žádoucí způsob potlačení patologických změn cévních stěn, který by byl nezávislý na implantaci stentu.

Jako účinné látky byly až dosud s určitým úspěchem nasazeny v experimentálních pokusných uspořádáních heparinové a hirudinové deriváty, prostacykliny, kortikoidy, rapamycin, kolchicin a paclitaxel. Ve většině případů byly účinné látky nanесeny na stenty; pokud byly použity roztoky, jednalo se vodné roztoky nebo v případě velmi obtížně ve vodě rozpustného paclitaxelu (4,10 β -diacetoxi-13 α -((2R,3S)-3-benzamido-2-hydroxi-3-fenylpropionyloxi)-2 α -benzoyloxi-5 β , 20-epoxy-1,7 β -dihydroxi-11-taxen-9-on) vodné roztoky s etanolem nebo přídavkem cremophoru. S cremophorem /poli(oxyetylen)-35-ricinový olej/ dochází k vytváření micel, které při použití etanolu byly do značné míry potlačeny.

K přímé injekci do cév zásobujících nádor byly popsány suspenze nebo emulze s relativně velkými částicemi ve vodných roztocích cytostatik bez nebo s přidavkem kontrastního činidla. Tyto přípravky slouží k uzavěru nádorových cév při současné cytostatické terapii. Uzavření cév je však přímo v rozporu s cílem předloženého vynálezu.

Podstata vynálezu

Vynález si klade za cíl dát k dispozici prostředky k místně omezenému ošetření potenciálně hyperproliferativní tkáně, které by byly snadno ovladatelné a pro pacienta neškodlivé.

Vychází-li se ze stavu techniky, je úloha podle vynálezu řešena pomocí přípravku, obsahujícího nejméně jednu antihyperplastickou účinnou látku s rozdělovacím koeficientem mezi butanolem a vodou 0,5, který se vpraví do prostředku ke zlepšení kontrastního zobrazení tepen / žil, nebo se nanese na katétr.

Princip vynálezu spočívá na překvapivém pozorování, že účinné látky z dostatečně koncentrovaných roztoků, gelů nebo jiných matric jsou cévními stěnami přijímány rychle a v dostatečném množství, pokud nejsou prostředníky roztoku směrem ven uzavřeny do hydrofilních micel. Pokud jsou účinné látky lipofilní (rozdělovací koeficient butanol: vodní pufr pH 7 0,5, s výhodou 1 a zvláště při 5, nebo oktanol: vodní pufr pH 7 1, s výhodou 10, a zvláště při 50), nebo popřípadě se reverzibilně (do > 10%, s výhodou do > 50%, a zvláště do > 80%), anebo se ireverzibilně vážou na buněčné složky (např. paclitaxel, probucol (4,4'-(izopropylidenbisthio) do (2,6-di-tert-butylfenol), porfyrinové deriváty), je doba přetrvání v příslušné cévě při obohacení během rozšíření cévy nebo implantaci stentu pro terapeutický účinek postačující. Zamezením nebo potlačením iniciální reaktivní hyperplasie jako důsledku poranění cévy se po více měsíců zamezí přílišnému zesílení cévní stěny. Překvapivě se ukázalo, že

pro přípravky podle vynálezu není nutná déle trvající expozice ošetřené tkáně nebo přímá infiltrace při přidavném poranění cévní stěny.

V průběhu angioplastie a implantace stentu byly vícekrát opakovaně selektivně vstřikovány kontrastní látky do příslušných cév, aby se zjistila poloha, stupeň a tvar stenózy, přesná poloha dilatačního katétru, úspěšnost dilatace a případně má-li být implantován stent vhodné tloušťky a délky. Přídavkem účinných látek nebo k tomuto účelu vhodnými přípravky ke kontrastním látkám používaným pro diagnostické účely dochází při každé injekci kontrastních látek k přechodu účinných látek do cévní stěny bez dodatečných nákladů a bez poškození cév. Přitom se ošetří celý pro diagnostické účely zobrazený cévní úsek, včetně oblasti výrazně před stenózou až do cévního úseku distálně od stenózy. To má tu podstatnou výhodu, že kritické zóny před a za dilatovanou stenózou a případně implantovaným stentem nejsou vyřazeny z ošetření.

Je-li injekce kontrastních látek nepotřebná nebo nežádoucí, mohou se rovněž použít roztoky lipofilních účinných látek v jiných vodných nosičích bez přídavku látek tvořících micely. Podmínkou je, aby tyto roztoky obsahovaly vyšší koncentraci než odpovídá nasycené koncentraci v čistě vodném mediu. Toho se dá dosáhnout např. přídavkem organických látek netvořících nebo jen málo tvořících micely, jako etanol a DMSO a/nebo roztokem účinných látek za podmínek, které jsou slučitelné s jejich uchováváním a zpracováním (např. ohřev, míšení s koncentrovanými účinnými látkami v organických rozpouštědlech) k vytvoření dostatečně stabilních přesycených roztoků.

V některých případech dochází k překvapivému zlepšení rozpustnosti nebo stability přesycených roztoků nebo málo ve vodě rozpustných, lipofilních účinných látek v roztocích kontrastních látek. Rovněž překvapujícím výsledkem je kontrastní látkou způsobená zlepšená adheze a absorpce účinných látek na cévní stěny nebo do cévních stěn, jakož i dobrá místní snášenlivost některých systémově extrémně toxických látek v citlivých cévních oblastech.

Také v případě inkompatibility látky a kontrastního prostředku, nebo v případě nedostatečné rozpustnosti účinné látky v kontrastním prostředku je možné roztok účinné látky přímo difundovat diagnostickým katétrem do dané cévy, nebo ho vpravit injekcí. Přitom se používají přednostně podobné objemy, které jsou běžné k zobrazení kontrastními látkami pomocí katétru /Elke M: Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik (Kontrastní prostředky v radiologické diagnostice), str. 113-119, 3. vydání, nakladatelství Georg Thieme Stuttgart New York, 1992/.

Jako kontrastní prostředky se označují s cévním prostředím slučitelné roztoky, suspenze nebo emulze, které v rentgenovém obraze, při vyšetření ultrazvukem, při optickém zobrazení nebo při zobrazení pomocí magnetické rezonance mohou být použity ke zlepšení zobrazení cév nebo krevního řečiště. Z těchto kontrastních látek se jedná např. o Visipaque 320 (jodixanol), Ultarvist 370 (jodpromid), Omnipaque 350 (jodhexol) nebo Solutrast 370 (jodpamidol), nebo Magnevist (gadolinium-DPTA) nebo Gadovist 1M (Gd-DO3A-butrol).

Jako účinné látky přicházejí v úvahu všechny vhodné látky brzdící růst buněk, rozmnožování buněk a tvoření hyperplastických zbytnění, pokud splňují výše definovaná kritéria s ohledem na lipofili a/nebo vazbu na tkáňové složky. Pokud určité účinné látky nejsou dostatečně lipofilní nebo schopny se vázat, mohou se použít i jejich farmakologicky aktivní deriváty nebo prekurzory farmakologicky aktivních látek, které vlastní účinnou látku uvolní teprve v tkáni. S výhodou jsou to cytostatika ze skupiny taxoidů, jako např. paclitaxel nebo docetaxel ((2R, 3S)-N-(terc.-butoxikarbonyl)-2-hydroxi-3-fenyl-β-alanin-(4-acetoxi-2α-benzoyloxi-5β, 20 epoxy-1, 7β, 10β-trihydroxi-9-oxo-+-taxen-13α-yl-ester)), nebo epothylony jako příklad zvláště lipofilní látky. Tyto jsou tak lipofilní a ve vodě nerozpustné, že jsou popisovány i hydrofilnější deriváty, jako např. uvádí Nicollau KC, Riemer C, Kerr MA, Rideout D, Wrasidlo W. Design, synthesis and biological activity of protaxols. Nature, 1993; 364: 464-

466, nebo jako jsou popsány v UUSP 457,674, Novel Taxoids jako vhodné, pokud molekulární hmotnost není větší než asi 10 kD.

Jiné užitečné účinné látky patří ke kortikoidům, k mitózu brzdícím látkám jako kolchicin, k antibiotikům jako azithromycin nebo roxitromycin (Gupta a kol. 1998) nebo antioxidantům jako probucol, heparin a hirudinové deriváty nebo prostacykliny. K použitelným účinným látkám patří i imunosupresiva jako rapamycin.

Příklady lipofilních derivátů kromě hydrofilních cytostatik uvádí Brunner h, Schellerer K-M, Treitinger B. Synthesis and in vitro testing of hematoporphyrin type ligands in platinum (II) complexes as potent cytostatic and phototoxic antitumor agents. *Inorganica Chimica Acta*, 1997; 264: 67-69 ve formě konjugátů platinových komplexů s poryfriny.

Přípravky podle vynálezu, které obsahují jako účinnou látku cytostatikum, jsou zvláště vhodné také k ošetření nádorových onemocnění. Výhodou je v tomto případě, že se jedná o místně omezený zásah, takže omezuje zátěž pacienta na minimum.

Kromě lipofilních látek jsou jako účinné látky vhodné i látky vázané na nosiče se specifickou aktivitou k cévním stěnám a zvláště k patologicky pozměněným cévním stěnám. Jako specificky vázané na cévy se označují látky, které se v krevním řečišti nevymývají z cévních stěn v několika minutách. Tak je známo, že se magnetity po intravenózní dávce v malé koncentraci odkládají v arterioskleroticky změněných cévních stěnách (Schmitz SA a kol. Superparamagnetic iron oxide – enhanced MRI of atherosclerotic plaques in Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbits. *Invent Radiol*, 2000; 35: 460-471). Ovšem je překvapivé, že magnetity při krátkodobém průchodu cévami dilatovanými balónkem dosahují v tkáni postačující koncentraci potřebnou k léčbě. Aby se daly magnetity terapeuticky využít, musí se povléct léčivý, jak např. popisuje Lübke AS, Bergemann C, Huhnt W, Fricke T, Riess H, Brock

JW, Huhn D. Preclinical Experiences with magnetic drug targeting: Tolerance and efficacy. *Cancer Research*, 1996; 56: 4694-4701).

Účinné látky se pokud možno rozpustí v neředěných kontrastních látkách. Mohou být připraveny také jako samostatný roztok, který se před použitím zředí roztokem kontrastní látky. Přitom nemá být mísicí poměr roztoku účinné látky k roztoku kontrastní látky větší jak 2:1, výhodně < 1:1 a zvláště výhodně < 0,2:1. Účinná látka má být rozpuštěna v dobře snášeném vodném nebo s vodou mísitelném mediu. Přípustná jsou i organická rozpouštědla vykazující dobrou snášenlivost (alespoň po zředění s kontrastním roztokem nebo jiném vodném mediu) jako např. etanol, DMSO, DMF atd. Přednost má však většinou snaha u hotového injekčního roztoku. o co nejvyšší podíl vody (>90 obj.%, s výhodou > 95 obj.%, zvláště výhodně 99obj.%).

Rozsah koncentrace jednotlivých účinných látek se řídí podle jejich rozpustnosti ve fyziologicky snášenlivých rozpouštědlech, aniž by bylo třeba používat prostředek k vytváření micel, jako Cremophor, a také podle účinnosti a snášenlivosti účinných látek. Horní hranice koncentrace je dána vždy objemem, který má být obohacen (např. při vícenásobné injekci do koronárních tepen 100-200 ml a maximální systémovou snesitelnou dávkou (u paclitaxelu např. 100 mg/m² povrchu těla). Výhodné a vzhledem k lokálnímu obohacení také dostatečně účinné jsou dávky, které odpovídají 1/10 nebo méně uvedené systémově maximální snášenlivé dávky.

Do přípravku je možné dodat další účinné látky, jako inhibitory srážlivosti, inhibitory agregace krevních destiček, inhibitory enzymů, komplexní vytvářeče iontů vápníku apod.. Tyto látky nemusí splňovat kritéria pro lipofilii, vazbu na tkáňové složky nebo molekulární hmotnost, protože účinek může být také akutní, intracévní; pro koncentraci a dávkování platí to, co bylo řečeno v předchozím odstavci, protože v popředí je lokální účinek v přímo protékaném cévním úseku.

Další možnost obohacení antiproliferantních účinných látek nabízí katétr nasazený k rozšíření cév s roztažitelným balónkem, který sám o sobě ovlivňuje rozšíření cév. Balónek může být účinnou látkou potažen. Balónek se při rozšiřování cév natlačí proti cévní stěně. Účinná látka přitom dostane příležitost přejít do cévní stěny. Použije-li se balónek k roztažení stentu, může se uvolnit účinná látka nacházející se mezi stentem a balónkem, protože dojde k posunům kovových výztuh stentu. vůči povrchu balónku. Také u těchto variant obohacení účinnými látkami není zapotřebí u lékaře k žádného přídavného pracovnímu kroku oproti původnímu způsobu rozšiřování cév a vůči implantaci stentu.

Mají-li se účinné látky nanést na část katétru využitou k rozšíření cévy, jsou možné následující způsoby: rozpuštění účinné látky nebo účinných látek v rozpouštědle, které katétr nenapadá, ponoření příslušného dílu katétru do roztoku, vytažení katétru z roztoku a vysušení. K roztoku účinné látky se mohou přidat s cévami snášenlivé pomocné látky vytvářející gel nebo matrici, jako např. lipidy nebo polymery používané ve farmacii. Může následovat také ovrstvení ve více pracovních krocích, přičemž se mohou střídát vrstvy obsahující účinnou látku a vrstvy bez ní. Rozpouštědla pro aktuální vrstvy se volí tak, aby následující ovrstvení neoddělilo opět vrstvy předchozí.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1a: roztok pro jednorázové přímé obohacení do tepen
80 mg 7-(2'', 3''-dihydroxylpropyl oxikarbonyl)-paclitaxel se rozpustí v 5 ml dimetylsulfoxidu a zředí 5 ml 5-procentního roztoku glukózy. Roztok nebo jeho část pomalu difunduje do předtím dilatovaných tepen.

Příklad 1b: rentgenová kontrastní látka s přídavkem k potlačení intimahyperplasie.

Část roztoku popsaného v 1a se přidá k 99 dílům běžného rentgenové kontrastní látky Visipaque 320 i ihned dobře promíchá. Roztok je možné obvyklým způsobem použít pro angiografii během a po dilataci cévy.

Příklad 2a: roztok jako přísada pro kontrastní prostředky

200 mg 7-(2'',3'' - dihydroxyl propyl oxikarbonyl) – paclitaxel se rozpustí v 10 ml absolutního etanolu (= roztok A); z tohoto roztoku je možné 0,35 ml přidat ke 100 ml kontrastního prostředku.

Příklad 2b: rentgenový kontrastní prostředek k profylaxi restenózy

100 ml Ultravistu 370 (Schering AG, Berlín; účinná látka I-opromide odpovídající 370 mg jódu/ml) obsahující 0,35 obj.% etanolu a 7 mg 7-(2'', 3'' - dihydroxylpropyloxikarbonylu)- paclitaxelu. Příprava roztoku probíhá tak, že se napřed rozpustí -(2'', 3'' - dihydroxylpropyloxikarbonylu)-paclitaxelu v etanolu a potom za stálého míchání přidá ke kontrastnímu prostředku.

Příklad 2c: rentgenový kontrastní prostředek k profylaxi restenózy

Přípravek podle příkladu 2b s přidavkem 10 IE nízkomolekulárního heparinu.

Příklad 2d: perfuzní roztok k inhibici restenózy

3,5 ml roztoku A popsaného v příkladu 2a se zředí 46,5 ml etanolu a přidá k 1000 ml teplého (asi 50°C) 5% roztoku glukózy nebo izotonického roztoku elektrolytu za rychlého protřepávání. Roztok se jako kontrastní prostředek infunduje pomocí katétru do léčených cév; rychlost infuze je možné oproti podávání kontrastního prostředku snížit.

Příklad 3a: rentgenový kontrastní prostředek k inhibici intimahyperplasie

100 ml Ultravistu 370 (viz příklad 2b) zředit 0,4obj. % etanolu a 14,4 mg 7-(2'', 3'' - dihydroxylpropyloxikarbonylu)- paclitaxelu. Příprava probíhá jako v příkladu 2b.

Příklad 4a: rentgenový kontrastní prostředek k inhibici růstu buněk

100 ml Solutrastu 370 (Byk-Gulden, Konstanz; účinná látka iopamidol adekvátní 370 mg jódu/ml) obsahující 1,0obj. % etanolu a 8,2 mg paclitaxelu/ml. K přípravě se napřed paclitaxel rozpustí při mírném zahřátí v absolutním etanolu, po rozpuštění se za intenzivního míchání přidá ke kontrastnímu prostředku.

Příklad 4b: rentgenový kontrastní prostředek k inhibici intimahyperplasie
Příprava jako v příkladu 4a s přidáním 5 IE heparinu a 5 mol/litr citrátového
pufru pH 7,0.

Příklad 5a: roztok jako přísada ke kontrastním prostředkům nebo infuzním
roztokům

20 mg ($\pm$) –trans-1,2-diaminocyklohexanu {7,12 až [1- (1,4,7,10,13,16-
hexaoxaheptadecyl)-etyl]-3,8,13,17-tetrametylpofyrin-2,18-dipropionato}platiny
(II) se rozpustí v 10 ml dimetylsulfoxidu (= roztok B).

Příklad 5b: rentgenový kontrastní prostředek s přísadou k inhibici
množení buněk

1 ml roztoku B se přidá k 100 ml Ultravistu 370 (viz příklad 2b) za rychlého
míchání. Roztok je vhodný k infuzi do tepen nebo k injekci do živé nebo
odumřelé tkáně, nebo do tělních dutin. Ovlivňuje při výborné kontrole jeho
počátečního rozdělení cytostatický efekt přetrvávající delší dobu.

Příklad 5c: kontrastní prostředek pro tomografii pomocí magnetické
rezonance s přísadou k inhibici buněčného množení

1 ml roztoku B se přidá k 10 ml roztoku 50 molárního gadolinia DTPA (=
gadopentetát) 50 molární roztok gadolinia DTPA se zhotoví z běžného preparátu
Magnevist (Shering AG, Berlín) desetinásobným zředěním. Roztok je možné
infiltrovat např. do vitálních tumorů nebo do tumorů po jejich umrtvení
etanolem, teplem nebo chladem. Distribuce roztoku je v tomografii pomocí
magnetické rezonance dobře viditelná. Roztok sám o sobě podporuje
bezezbytkové umrtvení tumoru v bezprostředně infiltrované oblasti a v blízkém
okolí.

Příklad 6: účinnost přípravku podle příkladu 2b in vivo

U celkem 8 prasat byly v narkóze nataženy vždy 2 koronární tepny a
implantovány stenty (jemné silně perforované kovové trubičky). Na to reagují
tepny zesílením stěn, které vede k zúžení původní světlosti tepen. U 4 prasat byl
k zobrazení tepen a ke kontrole implantace stentu použit normální rentgenový

kontrastní prostředek (Ultravist 370), u 4 prasat byl použit Přípravek podle příkladu 2b. Bezprostředně po zákroku byly světlosti cév obou pokusných skupin s průměrem $3,4 \pm 0,2$ mm a $3,5 \pm 0,2$ mm prakticky stejné. 4 týdny po ošetření se světlost u zvířat, která obdržela normální kontrastní prostředek, zúžila o $1,9 \pm 0,8$ mm, u zvířat, která byla ošetřena roztokem podle příkladu 2b, ale jen o $0,9 \pm 0,6$ mm. Rozdíl s $p = 0,01$ je statisticky významný. Neředěný roztok podle příkladu 2b byl i přes přísadu relativně toxického cytostatika ve vysoké koncentraci po injekci při současné kontrole EKG a krevního tlaku snášen bez vedlejších účinků.

Příklad 7a: potažení katétru

Balónkový katétr určený k dilataci cévy je distální oblastí nesoucí balónek ponořen za sterilních podmínek do roztoku etanolu z příkladu 2a (= roztok A), 5 minut v roztoku ponechán, potom vyjmut a po dobu 2 hodin sušen při pokojové teplotě. Balónkový katétr může být potom běžným způsobem použit k dilataci cévy.

Alternativně se v oblasti balónku po vyschnutí implantuje stent.

Příklad 7b:

Postupuje se stejně jako v příkladu 7a, ale k roztoku A se přidá 100 mg farmaceutického ricinového oleje.

Příklad 8a: Rozpustnost v kontrastním prostředku nebo fyziologickém roztoku NaCl

7,6 mg paclitaxelu se rozpustí v 0,5 ml etanolu a za pokojové teploty přidá k 50 ml Ultravistu-370 (obsahuje 768 mg I-opromidu/ml, specifická hmotnost asi 1,4 g/ml). Po smísení vznikne průzračný roztok bez jakéhokoli zakalení, který je po více dní stabilní. Mikroskopicky nejsou v roztoku patrné žádné částice.

4,2 mg paclitaxelu se rozpustí v 0,5 ml etanolu a za pokojové teploty přidá k 50 ml 0,9% roztoku NaCl. Po smísení je Přípravek ihned zkalený; po 2 hodinách je viditelná většina částic na povrchu roztoku. Mikroskopicky byly nalezeny velké agregáty částic.

Ošetřování: rozpustnost paclitaxelu v kontrastním prostředku je velmi překvapující. Roztok kontrastního prostředku obsahuje 0,7 ml vody/ml směsi roztoku, tj. v roztoku kontrastního prostředku je paclitaxel k dispozici méně rozpouštědla než v roztoku NaCl. Přesto se paclitaxel rozpouští lépe v roztoku kontrastního prostředku než v roztoku NaCl.

Příklad 8b: magnetit jako nosič antihyperplastické účinné látky
75 mg paclitaxelu se rozpustí v 5 ml etanolu. Roztok paclitaxelu se přidá k 50 ml vodného přípravku koloidálního magnetitu potaženého degradovaným dextranem (koncentrace vztažena na $\text{Fe}^{2+/3+}$ 0,5 molární, např. SH U 555C, zkušební preparát firmy Schering AG, Berín) a rychle promíchá. Magnetitové částice adsorbují paclitaxel a transportují ho po intravenózní nebo intraarteriální injekci mimo jiné do arterioskleroticky pozměněných stěn tepen a mozkových tumorů. Dávkování se provádí podle použití magnetitu s asi 50 μmol vztaženo na Fe/kg tělesné hmotnosti.

Patentové nároky

1. Přípravek k místně omezené léčbě hyperproliferantní tkáně, zvláště k inhibici patologických cévních změn, k profylaxi restenózy a k lokální nádorové terapii, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje účinnou látku brzdící antihyperplastickou buněčnou proliferaci, která není uzavřena v micelách, rychle je během akutního ošetření přijímána do tkáně bez přidavného poškození cév nebo omezení krevního oběhu/vzniku embólie, která má koeficient rozdělení v systému butanol/voda $\geq 0,5$ a/nebo se váže na buněčné složky.
2. Přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že je kapalný a antihyperplastická účinná látka je přítomna v koncentraci, která převyšuje saturační koncentraci v čistě vodném mediu.
3. Přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že je vložen do prostředku ke zlepšení zobrazení.
4. Přípravek podle nároku 1, **v y z n a ě n ý t í m**, že je nanesena na katétr.
5. Přípravek podle některého nároku 1 až 4, **v y z n a ě n ý t í m**, že antihyperplastická účinná látka je cytostatikum, kortikoid, prostacyklin, antioxidant nebo imunosupresivum.
6. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že antihyperplastická účinná látka je taxoid.

7. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a ě n ý t í m**, že antihyperplastická účinná látka je paclitaxel, docetaxel, probucol, porfyrinový derivát, kolchicin nebo epothilon.
8. Přípravek podle nároku 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že prostředek ke zlepšení zobrazení tepen/žil se skládá z roztoků tolerantních k cévám, suspenzí nebo emulzí, které se v rentgenovém obraze, při ultrazvukovém vyšetření, v optickém zobrazení nebo v zobrazení pomocí magnetické rezonance používají ke zlepšení zobrazení cév nebo krevního řečiště.
9. Přípravek podle nároku 8, **v y z n a ě n ý t í m**, že prostředek ke zlepšení zobrazení tepen/žil je rentgenový kontrastní prostředek.
10. Přípravek podle nároku 8, **v y z n a ě n ý t í m**, že prostředek ke zlepšení zobrazení tepen/žil je jodixanol (Visipaque), gadolinium-DTPA (Magnevist), Gd DO3A-butrol (Gadovist), jodpromid (Ultravist), jodhexol (Omnipaque) nebo jodpamidol (Solutrast, Isovue, Niopam).
11. Přípravek podle nároku 2 nebo 3, **v y z n a ě n ý t í m**, že přídatně obsahuje antikoagulant a/nebo inhibitor agregace krevních destiček, a/nebo inhibitor enzymů a/nebo vápníkové chelátory.
12. Přípravek podle některého nároku 1 až 11, **v y z n a ě n ý t í m**, že obsahuje agens netvořící micely umožňující rozpouštění.
13. Přípravek podle některého nároku 1 až 12, **v y z n a ě n ý t í m**, že účinná látka nebo složka nesoucí účinnou látku vykazuje specifickou afinitu k cévním stěnám.

14. Použití přípravku podle některého nároku 1 až 13 k přenosu účinných látek inhibujících buněčnou proliferaci v ihned biologicky disponibilní formě do tkáně v průběhu angiografie nebo léčebného prostředku pomocí katétru v světlosti cévy bez dodatečného přerušení průtoku krve nebo dodatečného poranění cévní stěny k profylaxi restenózy, k inhibici patologických změn cévních stěn a k lokální terapii tumorů.