

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.01.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.01.2001 11.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/264228 2001/290019**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.03.2005**
(Věstník č. 3/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/US2002/002518**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/058701**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2023

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
A 61 K 31/425
A 61 K 47/12
A 61 K 47/02
A 61 P 35/00

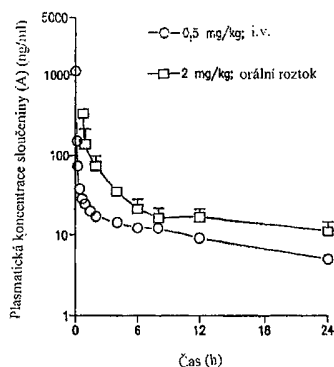
(71) Přihlašovatel:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton,
NJ, US

(72) Původce:
Bandyopadhyay Rebanta, Portage, MI, US
Malloy Timothy M., Yardley, PA, US
Panaggio Andrea, West Windsor, NJ, US
Raghavan Krishnaswamy Srinivas, Cranbury, NJ, US
Varia Sailesh Amilal, Princeton Junction, NJ, US

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
Farmaceutická dávková forma epothilonů pro
orální podání

(57) Anotace:
Řešení se týká způsobů zvyšování biologické dostupnosti orálně podávaných epothilonů. Epothilony podávané způsoby podle tohoto řešení jsou dostatečně biologicky dostupné k dosažení farmakologického účinku. Řešení se dále týká farmaceutických prostředků, farmaceutických dávkových forem a kitů pro použití při způsobech podle tohoto řešení.



CZ 2003 - 2023 A3

Farmaceutická dávková forma epothilonů pro orální podání

Křížový odkaz na související přihlášku

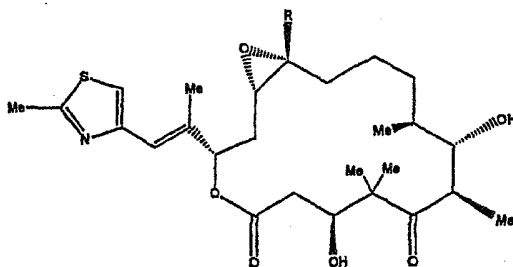
Tato přihláška nárokuje právo přednosti od
předběžných přihlášek sériových čísel 60/264 228, podané
25. ledna 2001, a 60/290 019, podané 11. května 2001, které
jsou zde jako celek zahrnuty formou odkazu.

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobů orálního podávání epothilonů pacientovi způsobem, který zvyšuje biologickou dostupnost. Tento vynález se dále týká farmaceutických prostředků, farmaceutických dávkových forem a kitů pro použití při způsobech podle tohoto vynálezu. Obzvláště se tento vynález týká tuhé orální dávkové formy epothilonu.

Dosavadní stav techniky

Epothilony jsou 16-členné makrolidové molekuly, které mají využití v oblasti farmacie. Například epothilon A a epothilon B jsou přirozeně se vyskytující sloučeniny, které lze izolovat z jistých mikroorganismů, tyto dvě sloučeniny mají následující vzorce:



Epothilon A R = H

Epothilon B R = Me



Od doby zavedení epothilonů do oboru mnoho skupin odborníků designovalo, syntetizovalo a testovalo analoga přirozeně se vyskytujících epothilonů ve snaze vyvinout užitečná farmaceutika (viz např. D. Schnizer a kol., *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36(3), 523 až 524 (1997), K. C. Nicolaou a kol., *J. Amer. Chem. Soc.*, 119, 7974 až 7991 (1997), K. C. Nicolaou a kol., *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35(20), 2399 až 2401 (1996), A. Balog a kol., *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35(23/24), 2801 až 2803 (1996)).

Známě epothilony vykazují mikrotubuly stabilizující účinky podobné účinkům paklitaxelu (TAXOL®) a tedy cytotoxickou aktivitu vůči rychle proliferujícím buňkám, jako jsou tumorové buňky nebo jiné hyperproliferativní buněčné choroby (viz *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35(13/14), 1567 až 1569 (1996) a D. M. Bollag, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 6(7), 867 až 873 (1997)).

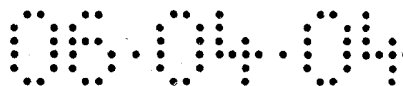
Deriváty a analoga epothilonu A a epothilonu B lze použít k léčení řady rakovin a dalších chorob s abnormální proliferací. Takováto analoga jsou popsána v Hofle a kol., *Agew. chem. Int. Ed. Engl.*, 35(13/14), 1567 až 1569 (1996), Nicolaou a kol., *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36(19), 2097 až 2103 (1997) a Su a kol., *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36(19), 2093 až 2097 (1997).

Předtím, než lze epothilony použít k léčení chorob pacientů se však musí formulovat do farmaceutického prostředku, který lze pacientovi podat, například do dávkové formy vhodné pro orální, slizniční (např. nazální, sublingvální, vaginální, bukální nebo rektální), parenterální (např. subkutánní, intravenózní, bolusové injekční, intramuskulární nebo intraarteriální) nebo

transdermální podání. Prostředky pro orální podání jsou obzvláště výhodné, protože jsou příhodnější a snáze se podávají než jiné prostředky. Orální cesta podání také zamezuje vzniku bolesti a nepohodlí, které je spojeno s parenterálním podáním. Prostředky pro orální podání jsou tudíž pro pacienty výhodné a vedou k lepší compliance pacienta s dávkovacími schémata.

Užitečnost orálního prostředku však vyžaduje, aby aktivní látka byla biologicky dostupná. Biologická dostupnost orálně podávaných léčiv je ovlivněna různými faktory včetně například absorpce léčiva v gastrointestinálním traktu, stability léčiva v gastrointestinálním traktu a na efektu prvního průchodu (first pass effect). Účinné orální podání aktivní látky vyžaduje, aby aktivní látka měla dostatečnou stabilitu v žaludku a střevním luminu, aby prošla intestinální stěnou. Mnohá léčiva však mají sklon v intestinálním traktu rychle degradovat nebo mají špatnou absorpci v intestinálním traktu, takže orální podávání není účinným způsobem podávání léčiva.

Farmaceutické prostředky určené pro orální podání jsou obvykle v tuhé dávkové formě (např. tablety) nebo jde o kapalně prostředky (např. roztoky, suspenze nebo elixíry). Tuhé dávkové formy však mohou představovat omezení farmaceutického použití aktivního činidla, protože některé populace pacientů mají potíže, buď fyzické nebo psychické, při polykání orálních dávkových forem. Pokud je dostupná kapalná dávková forma mohou tito pacienti snadněji užít potřebnou dávku aktivní složky tak, že se podá ve formě orálního kapalného prostředku, který mohou vypít nebo se podá například nasogastrickou sondou. Kapalně orální dávkové formy jsou tedy žádoucí.



Kapalné orální farmaceutické prostředky vyžadují vhodné rozpouštědlo nebo nosičový systém k rozpuštění nebo dispergaci aktivního činidla k umožnění podání prostředku pacientovi. Rozpouštědlový systém musí být kompatibilní s aktivním činidlem a musí být pro pacienta netoxický. Obvykle je rozpouštědlem pro kapalné orální prostředky rozpouštědlo založené na vodě.

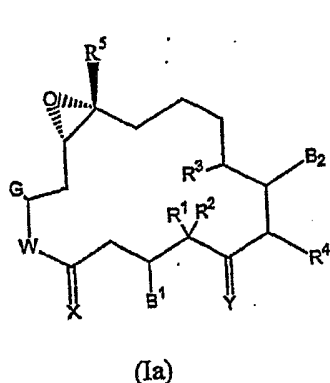
Formulace jistých epothilonů představuje potíže vedle obvyklých překážek spočívající v tom, že jisté epothilony jsou buď labilní v kyselém prostředí a/nebo špatně rozpustné ve vodném prostředí, což je pro orální roztoky prostředí první volby. Předložený vynález však tyto potíže překonává a poskytuje způsoby a farmaceutické prostředky pro orální podání epothilonů, kde epothilony jsou dostatečně biologicky dostupné k tomu, aby měly farmakologický účinek.

Podstata vynálezu

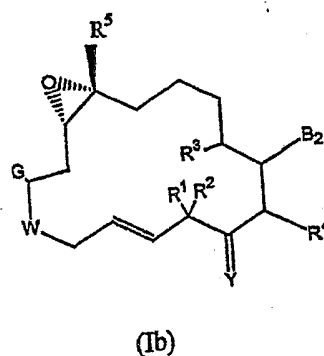
Předložený vynález zahrnuje způsob orálního dodávání epothilonů savci přičemž snižuje nebo vylučuje degradaci, dekompozici nebo deaktivaci epothilonu gastrointestinálním systémem, obzvláště žaludečními kapalinami v žaludku. v jednom ztělesnění tento způsob zahrnuje podávání epothilonu ve farmaceuticky přijatelném kyselinu neutralizujícím pufru nebo s ním. Ve výhodném ztělesnění podání zahrnuje použití dvou roztoků, jednoho obsahujícího aktivní epothilon samotný nebo ve farmaceuticky přijatelném nosiči a druhého obsahujícího farmaceuticky přijatelný neutralizující pufr.

Tento vynález tedy zahrnuje farmaceutické prostředky obsahující epothilon buď v tuhé formě, která je vhodná pro konstituci nebo rekonstituci, pokud je lyofilizovaná, ve farmaceuticky přijatelném roztoku nebo jako předem připravený roztok. Tento vynález také zahrnuje farmaceutické prostředky obsahující farmaceuticky přijatelný neutralizační pufr buď v tuhé formě která je vhodná pro konstituci nebo rekonstituci, pokud je lyofilizovaná, ve farmaceuticky přijatelném roztoku nebo jako předem připravený roztok.

Ve specifitějším ztělesnění je předložený vynález zaměřen na způsoby zvyšování biologické dostupnosti orálně podaného epothilonu. Tyto způsoby zahrnují orální podávání jednoho nebo více epothilonů obecných vzorců (Ia) a (Ib):

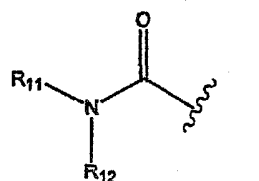
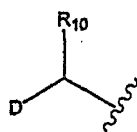
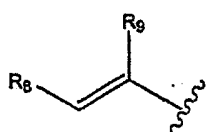


nebo



ve kterých

G je zvolen ze skupiny sestávající z alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



- W je atom kyslíku nebo skupina NR_{16} ;
- X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku, R_{18} ,
- Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu vodíku, atomu vodíku, atomu vodíku, skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku, skupiny NOR_{25} , atomu vodíku, skupiny $\text{HNR}_{26}\text{R}_{27}$, skupiny $\text{NHNR}_{28}\text{R}_{29}$, atomu vodíku, skupiny $\text{NHNR}_{30}\text{R}_{31}$ nebo skupiny CHR_{32} , kde skupina OR_{23} , OR_{23} může být cyklický ketal;
- B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny OCOR_{34} , skupiny $\text{OCONR}_{35}\text{R}_{36}$, skupiny $\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$, skupiny $\text{NR}_{39}\text{CONR}_{40}\text{R}_{41}$;
- D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny $\text{NR}_{42}\text{R}_{43}$ nebo heterocykloskupiny;
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkylu;
- R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny nebo substituované heterocykloskupiny;
- R_{17} , R_{18} , R_{22} a R_{23} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu nebo substituovaného alkylu;



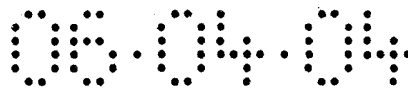
R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₈, R₃₀, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₅₁, R₅₂, R₅₃ a R₆₁ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu nebo substituovaného arylu,

R₁₂, R₁₆, R₂₇, R₂₉, R₃₁, R₃₈ a R₄₃ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny, skupiny R₅₁C=O, skupiny R₅₂OC=O, skupiny R₅₃SO₂, hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, hydrátu, klathrátu nebo prekursoru léčiva a orální podávání jednoho nebo více farmaceuticky přijatelných kyseliny neutralizujících pufrů.

Farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr se může podávat současně s podáním jednoho nebo více předmětných epothilonů nebo před ním, po něm nebo jak před ním tak i po něm. Při podání před aktivním epothilonem se farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr podá ne více než asi 1 hodinu před podáním epothilonu. Při podání po aktivním epothilonu se farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr podá ne více než asi 1 hodinu po podání epothilonu.

Roztok farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru, kterým může být kapalný prostředek a který se může konstituovat bezprostředně před podáním, zahrnuje jednu nebo více složek, které jsou schopny neutralizace kyselých roztoků, obzvláště žaludečních šťáv, po určitou dobu. Složky pufru zahrnují farmaceuticky



přijatelné slabé kyseliny, slabé báze nebo jejich směsi, výčet tím však není omezen. Výhodně jsou složkami pufru materiály rozpustné ve vodě, jako je kyselina fosforečná, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina octová, kyselina askorbová, kyselina asparagová, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina glutamová a jejich soli.

Farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr se podává v množství dostatečném pro neutralizaci žaludečních šťáv v žaludku a ke zvýšení množství epothilonu, který se v gastrointestinálním systému absorbuje. Farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr se může podávat jako vodný roztok, který má hodnotu pH mezi asi 5 až 9. Farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr se může podávat jako vodný roztok bezvodého hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrátu citrátu sodného nebo bezvodé kyseliny citronové.

Předložený vynález zvyšuje biologickou dostupnost orálně podávaného epothilonu významně nad biologickou dostupnost epothilonu orálně podávaného bez neutralizujícího pufru. V jednom ztělesnění je biologická dostupnost jednoho nebo více epothilonů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekursoru léčiva alespoň 20 %. Jeden nebo více epothilonů nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekursoru léčiva lze orálně podávat jako roztok v propylenglykolu a ethanolu, například roztok s poměrem propylenglykol : ethanol je 80 : 20.

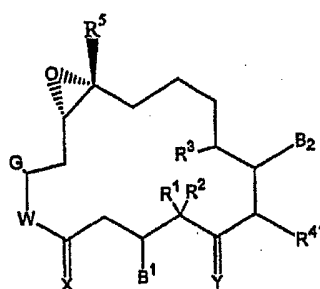
Výhodným epothilonem je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-

-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-
-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion.

Tento vynález také zahrnuje kity, které obsahují prostředek požadovaného epothilonu a rozpustného pufru. Tento vynález zahrnuje kit obsahující a) farmaceutický prostředek obsahující epothilon, který je vhodný pro orální podání a b) farmaceutický prostředek obsahující kyseliny neutralizující pufr, který je vhodný pro orální podání.

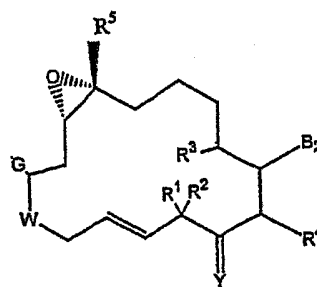
V jednom ztělesnění kity obsahují:

i) první složku obsahující jeden nebo více epothilonů obecných vzorců (Ia) nebo (Ib)



(Ia)

nebo



(Ib)

ve kterých

G, W, X, Y, B₁, B₂, D, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁,
R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀,
R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃,
R₅₁, R₅₂, R₅₃ a R₆₁ jsou definovány výše a

ii) druhou složku obsahující farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr,

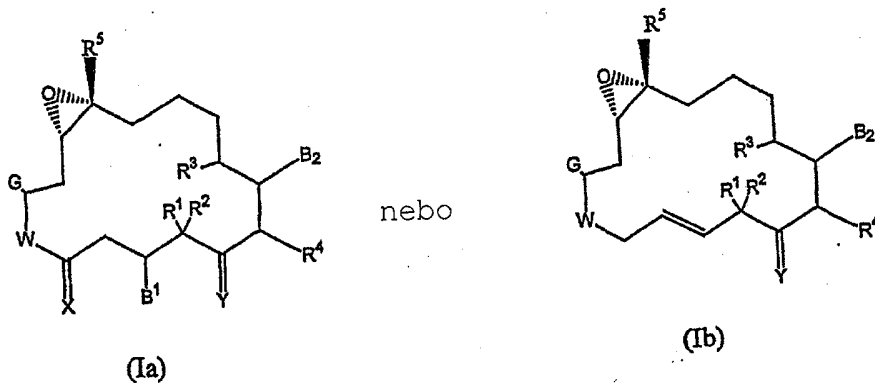
kde první složka a druhá složka jsou poskytnuty jako kapalná orální dávková forma nebo jako tuhý farmaceutický

prostředek, který může být konstituovaná nebo rekonstituován pomocí rozpouštědla k poskytnutí kapané orální dávky.

Farmaceutický prostředek k rekonstituci pomocí rozpouštědla může být poskytnut jako tableta. První složka nebo druhá složka mohou být bezvodé. Kit případně obsahuje rozpouštědla pro rekonstituci první nebo druhé složky. Rozpouštědlem pro rekonstituci první složky může být směs propylenglykolu a ethanolu, kde poměr propylenglykol : ethanol je asi 80 : 20.

Tento vynález je dále zaměřen na farmaceutický prostředek obsahující

i) jeden nebo více epothilonů obecných vzorců (Ia) nebo (Ib)



ve kterých

G, W, X, Y, B₁, B₂, D, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₅₁, R₅₂, R₅₃ a R₆₁ jsou definovány výše nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekursorů léčiva v tuhé formě a

ii) farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr v množství dostačujícím ke snížení rozkladu jednoho nebo více epothilonů nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva při rekonstituci farmaceutického prostředku pomocí rozpouštědla k poskytnutí kapalné orální dávkové formy.

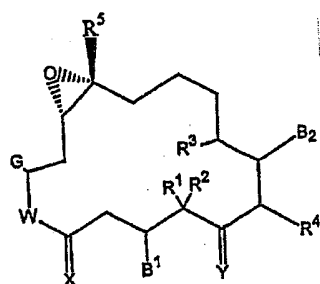
Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 Profily střední hodnoty plasmatické koncentrace pro sloučeninu (A) proti času u psů po i.v. podání v dávce 0,5 mg/kg, $-\pm-$, a po orálním podání 2 mg/kg roztoku, $-\square-$. Vertikální sloupce představují standardní odchylky a jsou ukázány tam, kde jsou větší než je velikost symbolu.

Obr. 2 Profily střední hodnoty plasmatické koncentrace pro sloučeninu (B) proti času u psů po i.v. podání v dávce 0,5 mg/kg, $-\pm-$, a po orálním podání 2 mg/kg roztoku, $-\square-$. Vertikální sloupce představují standardní odchylky a jsou ukázány tam, kde jsou větší než je velikost symbolu.

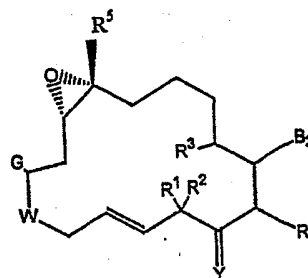
Detailní popis vynálezu

Na základě farmakologických přínosů epothilonů existuje potřeba dávkových forem a způsobů podávání těchto sloučenin tak, že budou dostatečně biologicky dostupné k dosažení farmakologického účinku. Obzvláště existuje potřeba orálních dávkových forem a specifitěji kapalných orálních dávkových forem, které mohou dodat množství epothilonu dostačující k léčení choroby. Předložený vynález je zčásti založen na zjištění, že epothilony obecných vzorců (Ia) nebo (Ib):



(Ia)

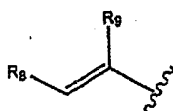
nebo



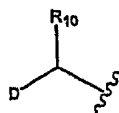
(Ib)

ve kterých

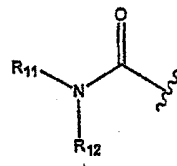
G je zvolen ze skupiny sestávající z alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



(a)



(b)



(c)

W je atom kyslíku nebo skupina NR_{16} ;

X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku, R_{18} ,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu vodíku, atomu vodíku, atomu vodíku, skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku, skupiny NOR_{25} , atomu vodíku, skupiny $HNR_{26}R_{27}$, skupiny $NHNR_{28}R_{29}$, atomu vodíku, skupiny $NHNR_{30}R_{31}$ nebo skupiny CHR_{32} , kde skupina OR_{23} , OR_{23} může být cyklický ketal;

B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny $OCOR_{34}$, skupiny

CONR₃₅R₃₆, skupiny NR₃₇R₃₈, skupiny NR₃₉CONR₄₀R₄₁;

D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny NR₄₂R₄₃ nebo heterocykloskupiny;

R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkylu;

R₈, R₉, R₁₀ a R₁₁ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny nebo substituované heterocykloskupiny;

R₁₇, R₁₈, R₂₂ a R₂₃ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu nebo substituovaného alkylu;

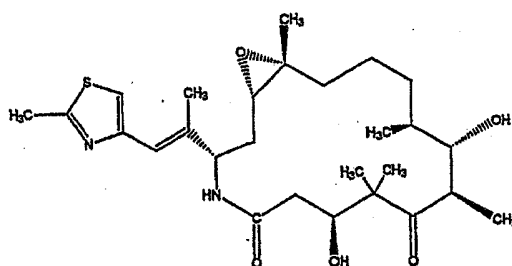
R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₈, R₃₀, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₅₁, R₅₂, R₅₃ a R₆₁ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu nebo substituovaného arylu,

R₁₂, R₁₆, R₂₇, R₂₉, R₃₁, R₃₈ a R₄₃ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny, skupiny R₅₁C=O, skupiny R₅₂OC=O, skupiny R₅₃SO₂, hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, hydráty, klathráty nebo prekurzory léčiva, při orálním podání v kombinaci s farmaceuticky přijatelným kyselinou neutralizujícím puforem jsou dostatečně biologicky dostupné

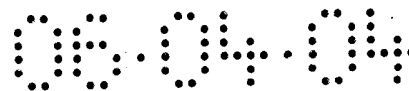
k dosažení farmakologického účinku. Tento vynález je tudíž zaměřen na způsoby zvyšování biologické dostupnosti orálně podávaných epothilonů obecných vzorců (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, hydrátů, klathrátů nebo prekurzorů léčiva při orálním podávání jednoho nebo více epothilonů obecných vzorců (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, hydrátů, klathrátů nebo prekurzorů léčiva a orálním podávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru v kombinaci s nimi. Tento vynález se také týká farmaceutických prostředků, farmaceutických dávkových forem a kitů pro použití při způsobech podle tohoto vynálezu.

Výhodným epothilonem pro použití ve způsobech, prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion (sloučenina (A)), zobrazený dále:



Definice

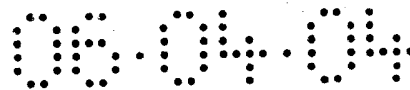
Dále jsou uvedeny definice různých pojmů používaných k popisu tohoto vynálezu. Tyto definice se



vztahují na pojmy jak jsou zde používány v tomto popisu, pokud není ve specifických případech uvedeno jinak.

Jak se zde používá, pojem "alkyl" označuje nesubstituované uhlovodíkové skupiny s 1 až 20 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, výhodně s 1 až 7 atomy uhlíku.

Jak se zde používá, pojem "substituovaný alkyl" označuje alkylovou skupinu substituovanou například jedním až čtyřmi substituenty, jako je atom halogenu, trifluor-methyl, trifluormethoxyskupina, hydroxyskupina, alkoxyskupina, cykloalkyloxyskupina, heterocyklooxyskupina, oxoskupina, alkanoyl, aryloxyskupina, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, arylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocyklo-aminoskupina, disubstituované aminy, ve kterých 2 substituenty aminoskupiny jsou zvoleny z alkylu, arylu nebo aralkylu, alkanoylaminoskupiny, aroylaminoskupiny, aralkanoylaminoskupiny, substituované alkanoylaminoskupiny, substituované arylaminoskupiny, substituované aralkanoyl-aminoskupiny, thiolu, alkylthioskupiny, arylthioskupiny, aralkylthioskupiny, cykloalkylthioskupiny, heterocyklo-thioskupiny, alkylthionoskupiny, arylthionoskupiny, aralkylthionoskupiny, alkylsulfonylu, arylsulfonylu, aralkylsulfonylu, sulfonamidoskupiny (např. SO_2NH_2), substituované sulfonamidoskupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxyskupiny, karbamylu (např. CONH_2), substituovaného karbamylu (např. CONH alkylu, CONH arylu, CONH aralkylu nebo případů, kde jsou dva substituenty na atomu dusíku zvolené z alkylu, arylu nebo aralkylu), alkoxykarbonylu, arylu, substituovaného arylu, guanidinoskupiny a heterocykloskupin, jako je indolyl,



imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrrolidyl, pyridyl, a pyrimidyl. Kde je poznamenáno výše že substituent je dále substituován, bude substituován atomem halogenu, alkylem, alkoxykupinou, arylem nebo aralkylem.

Jak se zde používá, pojem "atom halogenu" označuje fluor, chlor, brom a jod.

Jak se zde používá, pojem "aryl" označuje monocyklické nebo bicyklické aromatické uhlovodíkové skupiny, které mají 6 až 12 atomů uhlíku v kruhové části, jako jsou fenylové, naftylové, bifenylové a difenylové skupiny, přičemž každá z nich může být substituována.

Jak se zde používá, pojem "aralkyl" označuje arylovou skupinu navázanou přímo přes alkylovou skupinu, jako je benzyl.

Jak se zde používá, pojem "substituovaný aryl" označuje arylovou skupinu substituovanou například jedním až čtyřmi substituenty jako je alkyl; substituovaný alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, heterocykloskupina, atom halogenu, trifluormethoxyskupina, trifluormethyl, hydroxyskupina, alkoxykupina, cykloalkyloxyskupina, heterocyklooxyskupina, alkanoyl, alkanoyloxyskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, aralkylaminoskupina, cykloalkylaminoskupina, heterocykloaminoskupina, dialkylaminoskupina, alkanoylaminoskupina, thiol, alkylthioskupina, cykloalkylthioskupina, heterocyklothioskupina, ureidoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, karboxyskupina, karboxyalkyl, karbamyl, alkoxykarbonyl, alkylthionoskupina, arylthionoskupina, alkysulfonyl, sulfonamidoskupina a aryloxyskupina. Substituent může být dále substituován

atomem halogenu, hydroxyskupinou, alkylem, alkoxyskupinou, arylem, substituovaným arylem, substituovaným alkylem nebo aralkylem.

Jak se zde používá, pojem "cykloalkyl" označuje případně substituované nasycené cyklické uhlovodíkové kruhové systémy, výhodně obsahující 1 až 3 kruhy a 3 až 7 atomů uhlíku na kruh, které mohou být dále kondenzovány s nenasyčeným karbocyklickým kruhem se 3 až 7 atomy uhlíku. Příkladné skupiny zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklodecyl, cyklododecyl a adamantyl. Příkladné substituenty zahrnují jednu nebo více alkylových skupin jak jsou popsány výše nebo jednu nebo více skupin popsaných výše jako alkylové substituenty.

Jak se zde používá, pojmy "heterocykl", "heterocyklický" a "heterocykloskupina" označují případně substituovanou, plně nasycenou nebo nenasyčenou aromatickou nebo nearomatickou cyklickou skupinu, například 4- až 15-členný systém nebo 4- až 7-členný monocyklický, 7- až 11-členný bicyklický nebo 10- až 15-členný tricyklický kruhový systém, který má alespoň jeden heteroatom v alespoň jednom kruhu obsahující atom uhlíku. Každý kruh heterocyklické skupiny obsahující heteroatom může mít 1, 2 nebo 3 heteroatomy zvolené z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, kde heteroatomy kyslíku a síry mohou být případně oxidovány a heteroatomy dusíku mohou také případně být kvarternizovány. Heterocyklická skupina může být připojena na jakémkoli heteroatomu nebo atomu uhlíku.

Příkladné monocyklické heterocyklické skupiny

zahrnují pyrrolidiny, pyrroly, indoly, pyrazoly, oxetany, pyrazoliny, imidazoly, imidazolinyl, imidazolidiny, oxazoly, oxazolidiny, isoxazolinyl, isoxazoly, thiazoly, thiadiazoly, thiazolidiny, isothiazoly, isothiazolidiny, fury, tetrahydrofury, thienyl, oxadiazoly, piperidiny, piperaziny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny, 2-oxazepiny, azepiny, 4-piperidony, pyridyl, Noxo-pyridyl, pyraziny, pyrimidiny, pyridaziny, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, tetrahydrothiopyranylsulfon, morfoliny, thiomorfoliny, thiomorfolinylsulfid, thiomorfolinylsulfon, 1,3-dioxolan a tetrahydro-1,1-dioxothienyl, dioxany, isothiazolidiny, thietany, thiirany, triaziny a triazoly, výčet tím však není omezen.

Příkladné bicyklické heterocyklické skupiny zahrnují benzothiazoly, benzoxazoly, benzothienyl, chinuklidiny, chinoly, chinoliny-N-oxid, tetrahydroisochinoly, isochinoly, benzimidazoly, benzopyrany, indoliziny, benzofury, chromony, kumariny, cinnoliny, chinoxaliny, indazoly, pyrrolopyridyl, furopyridiny (jako je furo[2,3-c]-pyridiny, furo[3,1-b]pyridiny nebo furo[2,3-b]pyridiny), dihydroisoindoly, dihydrochinazolinyl (jako je 3,4-dihydro-4-oxochinazolinyl), benzisothiazoly, benzisoxazoly, benzodiaziny, benzofurazany, benzothiopyrany, benzotriazoly, benzpyrazoly, dihydrobenzofury, dihydrobenzothienyl, dihydrobenzothiopyrany, dihydrobenzothiopyranylsulfon, dihydrobenzopyrany, indoly, isochromany, isoindoly, naftyridiny, ftalaziny, piperony, puriny, pyridopyridyl,

chinazolinyl, tetrahydrochinolinyl, thienofuryl, thienopyridyl a thienothienyl, výčet tím však není omezen.

Příkladné substituenty zahrnují jednu nebo více alkylových skupin jak jsou popsány výše nebo jednu nebo více skupin popsanych výše jako alkylové substituenty, výčet tím však není omezen. Zahrnuté jsou rovněž menší heterocykloskupiny, jako jsou epoxidy a aziridiny.

Jak se zde používá, pojem "heteroatomy" bude zahrnovat atom kyslíku, atom síry a atom dusíku.

Jak se zde používá, předpona "nižší" znamená část, která má až včetně 7, výhodně až včetně 4 atomů uhlíku.

Jak se zde používá, pojem "biologicky dostupný" znamená míru, do jaké se léčivo absorbuje do živého systému a je dostupné v obíhající krvi živého systému. Způsoby stanovení biologické dostupnosti léčiv jsou v odborníkovi v oboru dobře známy.

Jak se zde používá, fráze "dostatečně biologicky dostupný k dosažení farmakologického účinku" znamená to, ýže epothilony jsou z více než 20 % biologicky dostupné, výhodně z více než 30 % biologicky dostupné a výhodněji z více než 50 % biologicky dostupné.

Jak se zde používá, pojem "farmaceuticky přijatelná sůl" označuje sůl připravenou z epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib), který má bázičnou funkční skupinu jako je amin, s farmaceuticky přijatelnou netoxickou anorganickou nebo organickou kyselinou. Vhodné

netoxické kyseliny zahrnují kyselinu octovou, benzen-sulfonovou, benzoovou, kafrsulfonovou, citronovou, ethensulfonovou, fumarovou, glukonovou, glutamovou, bromovodíkovou, chlorovodíkovou, isethionovou, mléčnou, maleinovou, jablečnou, mandlovou, methansulfonovou, slizovou, dusičnou, pamoovou, pantothenovou, fosforečnou, jantarovou, sírovou, vinnou a p-toluensulfonovou, výčet tím však není omezen. Soli vytvořené s kyselinami lze získat například s epothilonem obecného vzorce (Ia) nebo (Ib), který má bázeickou funkční skupinu a ekvivalentním množstvím netoxické kyseliny k získání adiční soli s kyselinou. Reakce se obvykle provádí v médiu, ve kterém se adiční sůl s kyselinou sráží nebo ve vodném médiu, načež následuje odpaření. Pojem "farmaceuticky přijatelná sůl" také označuje sůl připravenou z epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib), který má kyselou funkční skupinu, jako je funkční skupina kyseliny karboxylové a farmaceuticky přijatelnou netoxickou anorganickou nebo organickou bázi. Vhodné netoxické báze zahrnují hydroxidy alkalických kovů, jako je sodík, draslík a lithium; hydroxidy kovů alkalických zemin, jako je vápník a hořčík; hydroxidy jiných kovů, jako je hliník a zinek; amoniak a organické aminy, jako jsou nesubstituované nebo hydroxyskupinou substituované mono-, di- nebo trialkylaminy; dicyklohexylamin; tributylamin; pyridin; N-methyl, N-ethylamin; diethylamin; triethylamin; mono-, bis- nebo tris-(2-hydroxy-nižší alkylaminy), jako je mono-, bis- nebo tris-(2-hydroxyethyl)amin, 2-hydroxy-terc-butylamin nebo tris-(hydroxymethyl)methylamin, N,N-di-nižší alkyl-N-(hydroxy nižší alkyl)aminy, jako je N,N,-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)amin nebo tri-(2-hydroxyethyl)amin; N-methyl-D-glukamin a aminokyseliny, jako je arginin, lysin apod. Soli vytvořené s bázemi lze získat například s epothilonem

obecného vzorce (Ia) nebo (Ib), které mají kyselou funkční skupinu a ekvivalentním množstvím netoxické báze.

Reakce se obvykle provádí v médiu, ve kterém se sůl sráží nebo ve vodném médiu, načež následuje odpaření.

Tento vynález také zahrnuje zwitteriony.

Jak se zde používá, pojem "farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr" označuje kombinaci farmaceuticky netoxické kyseliny a farmaceuticky přijatelné netoxické soli kyseliny, která při přidání do roztoku poskytuje roztok, který je odolnější vůči změnám pH ve srovnání s roztokem bez pufru, když se do roztoku přidá kyselina nebo zásada. Pojem "farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr" také zahrnuje sloučeniny, jako jsou báze sloučeniny, které při přidání do kyselého roztoku neutralizují kyseliny a zvyšují hodnotu pH roztoku.

Jak se zde používá, pojem "klathrát" znamená inkluzi sloučeniny vytvořenou zahrnutím molekuly „hostující“ sloučeniny do klecovitého dutého prostoru vytvořeného kombinací několika molekul „hostitelské“ sloučeniny.

Jak se zde používá, pojem "prekurzor léčiva" znamená derivát sloučeniny, která může hydrolyzovat, oxidovat nebo jinak reagovat za biologických podmínek (in vitro nebo in vivo) k poskytnutí epothilonové sloučeniny obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Například estery karboxylových kyselin se příhodně tvoří esterifikací funkčních skupin karboxylové kyseliny; pokud epothilon obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) obsahuje funkční skupinu, může být esterifikován k poskytnutí prekurzoru léčiva.

V oboru jsou známy různé prekurzory léčiv (příklady prekurozrů léčiv viz: Design of Prodrugs, redigoval H. Bundgaard, Elsevier (1985); Methods in Enzymology, 42, 309 až 396, redigoval K. Widder a kol., Academic Press (1985); A Textbook of Drug Design and Development, redogoval Krosgaard-Larsen a H. Bundgaard, kapitola 5, "Design and Application of Prodrugs," autora H. Bundgaard, 113 až 191 (1991); H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, " 8, 1 až 38 (1992); H. Bundgaard a kol., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) a N. Kakeya a kol., Chem. Phar. Bull., 32, 692 (1984)).

Jak se zde používá, fráze "kyselinu neutralizující kapacita" znamená množství 1N kyseliny chlorovodíkové (vyjádřené v miliekvivalentech), které lze přivést na pH 3,5, jak je definována v U.S. Pharmacopeia, 301.

Jak se zde používá, pojem "roztok" znamená kapalný prostředek, který obsahuje jednu nebo více rozpustných aktivních složek rozpuštěných v rozpouštědle.

Jak se zde používá, pojem "suspenze" znamená jemně dělenou, nerozpuštěnou aktivní složku suspendovanou v rozpouštědle.

Jak se zde používá, pojem "elixír" znamená roztok aktivní složky v rozpouštědle obsahujícím vodu a alkohol.

Jak se zde používá, pojem "sirup" znamená koncentrovaný roztok cukru, jako je sacharóza, ve vodě nebo jiné vodné kapalině, případně obsahující polyoly, jako je

glycerin nebo sorbitol, ke zpomalení krystalizace cukru nebo ke zvýšení rozpustnosti přidanych složek.

Epothilony užitečné při způsobech, v prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu

Jakýkoli epothilon může být použit při těchto způsobech, v těchto prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu. Výhodně jsou epothilony labilní v kyselině a slabě rozpustné ve vodě, takže nejsou snadno biologicky dostupné orální cestou. Ve specifickém ztělesnění se při těchto způsobech, v těchto prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu používají epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) lze připravit způsoby popsány v přihlášce podané původci, která je v řízení, č. 09/280 191, podané 29. března 1999 a v přihlášce podané původci, která je v řízení, č. 09/170 482, podané 13. října 1998, jejichž obsah je zde výslovně zahrnut. Odborník v oboru rovněž zjistí, že epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) lze také připravit vhodnou modifikací metodologií popsanych například v K.C. Nicolau a kol., "An Approach to Epothilones Based on Olefin Metathesis," Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 35(20), 2399 až 2401 (1996); K.C. Nicolau a kol., "The Total Synthesis of Epothilone A: The Macrolactonization Approach," Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 36(5), 525 až 527 (1997); K.C. Nicolau a kol., "Designed Epothilones: Combinatorial Synthesis, Tubulin Assembly Properties, and Cytotoxic Action Against Taxol Resistant Tumor Cells," Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 36(19), 2097 až 2103 (1997); K.C. Nicolaou a kol., "The Olefin Metathesis Approach to Epothilone A and its Analogues", J. Am. Chem. Soc., 119(34), 7960 až 7973 (1997); K.C. Nicolaou a kol.,

"Total Syntheses of Epothillones A and B via a Macrolactonization-Based Strategy," J. Am. Chem. Soc., 119(34), 7974 až 7991 (1997); K.C. Nicolaou a kol., "Synthesis of Epothilones A and B in Solid and Solution Phase," Nature, 387, 268 až 272 (1997) a D. Meng a kol., "Remote Effects in Macrolide Formation Through Ring Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners," J. Am. Chem. Soc., 119(11), 2733 až 2734 (1997).

Výhodně jsou epothilony krystalické a bezvodé. Případně se epothilony před použitím v prostředcích podle tohoto vynálezu sterilizují.

Využití a použití epothilonů nebo prostředků s jejich obsahem

Epothilony podle tohoto vynálezu jsou mikrotubuly stabilizující činidla a lze je tedy použít k léčení řady rakovin a dalších chorob s abnormální buněčnou proliferací. Způsoby podle tohoto vynálezu jsou obzvláště užitečné pro podávání jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekurzoru léčiva pacientovi, který trpí rakovinou nebo jinou hyperproliferativní buněčnou chorobou. Jak se zde používá, pojem "rakovina" zahrnuje solidní tumory a tumory krevního původu, výčet tím však není omezen. Pojem rakovina označuje chorobu kůže, tkání, orgánů, kosti, chrupavky, krve a cév. Pojem „rakovina“ dále zahrnuje primární a metastatické rakoviny. Příklady rakovin, které lze léčit způsoby podle tohoto vynálezu zahrnují zejména karcinom, včetně karcinomu močového měchýře, prsu, tračníku, ledvin, plic, vaječníku,

slinivky břišní, žaludku, děložního krčku, štítné žlázy a kůže, včetně skvamózního buněčného karcinomu; hematopoetické tumory lymfoidní řady včetně leukémie, akutní lymfocytární leukémie, akutní lymfoblastické leukémie, lymfomu B-buněk, lymfomu T-buněk, Hodgkinova lymfomu, neHodgkinova lymfomu, lymfomu vlasatých buněk a Burkettova lymfomu, výčet tím však není omezen; hematopoetické tumory myeloidní řady včetně akutní a chronické myelogenní leukémie a promyelocytární leukémie, výčet tím však není omezen; tumory mesenchymálního původu včetně fibrosarkomu, rhabdomyosarkomu a osteosarkomu, výčet tím však není omezen; další tumory včetně melanomu, seminomu, teratokarcinomu, neuroblastomu a gliomu; tumory centrálního a periferního nervového systému včetně astrocytomu, neuroblastomu, gliomu a schwannomů, výčet tím však není omezen; a další tumory včetně xeroderma pigmentosum, keratoaktanthomatu, rakoviny folikulů štítné žlázy a teratokarcinomu, výčet tím však není omezen.

Způsoby podle tohoto vynálezu jsou užitečné k léčení pacientů, kteří byli předtím léčení na rakovinu, stejně jako pacientů, kteří předtím nebyli léčení na rakovinu. Způsoby a prostředky podle tohoto vynálezu lze vskutku použít jako léčby rakoviny první a druhé volby.

Způsoby podle tohoto vynálezu jsou také užitečné v kombinaci se známými protirakovinovými léčbami včetně ozařování. Způsoby podle tohoto vynálezu jsou zvláště užitečné v kombinaci s protirakovinovými léčbami, které zahrnují podávání druhého léčiva, které působí v jiné fázi buněčného cyklu, např. S fází, než epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib), které vykazují své účinky v G₂ až M fázi.

Epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) mohou také inhibovat tumorovou angiogenezi, čímž ovlivňují abnormální buněčnou proliferaci. Způsoby podle tohoto vynálezu mohou tudíž být užitečné u jistých forem retinální vaskularizace, artritidy, zvláště zánětlivé artritidy, roztroušené sklerózy, restinózy a psoriázy. Epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) mohou také indukovat nebo inhibovat apoptózu, což je fyziologický proces buněčné smrti rozhodující pro normální vývoj a homeostázu. Změny apoptotických cest připsávají k patogenezi četných lidských chorob. Způsoby podle tohoto vynálezu budou tudíž užitečné při léčení četných lidských chorob s aberacemi apoptózy včetně rakoviny (obzvláště folikulárních lymfomů, karcinomů s mutacemi genu p53, tumorů prsu, prostaty a vaječníků závislých na hormonech a prekancerózních lézí, jako jsou familiální adenomatózní polypóza, výčet tím však není omezen), virových infekcí (včetně herpesviru, poxviru, viru Epstein-Barrové, viru Sindbis a adenoviru, výčet tím však není omezen), autoimunitních chorob (včetně systémového lupus erythematosus, imunitně zprostředkované glomerulonefritidy, revmatoidní artritidy, psoriázy, zánětlivých chorob střev a autoimunitního diabetu mellitus, výčet tím však není omezen), neurodegenerativních poruch (včetně Alzheimerovy choroby disease, demence související s AIDS, Parkinsonovy choroby, amyotrofické laterální sklerózy, retinitis pigmentosa, spinální svalové atrofie a mozečkové degenerace, výčet tím však není omezen), AIDS, myelodysplastických syndromů, aplastické anémie, ischemického poškození spojeného s infarkty myokardu, mrtvicí a poškozením z reperfuze, arytmií, chorob jater indukovaných toxinem nebo alkoholem, hematologických chorob (včetně chronické anémie a aplastické anémie, výčet tím však není

omezen) degenerativních chorob muskuloskeletálního systému (včetně osteoporózy a artritidy, výčet tím však není omezen), rhinosinusitidy citlivé na aspirin, cystické fibrózy, roztroušené sklerózy, chorob ledvin a rakovinové bolesti.

Epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) také mohou být formulovány nebo podávány spolu s dalšími terapeutickými činidly zvolenými pro jejich zvláštní užitečnost při podávání terapií souvisejících s výše uvedenými stavy. Například každá ze sloučenin představovaných obecným vzorcem (I) a vzorcem (II) může být formulována s činidly k prevenci nauzey, hypersenzitivity a podráždění žaludku, jako jsou antiemetika a H_1 - a H_2 -antihistaminika. Výše uvedená terapeutická činidla při použití v kombinaci s epothilonem obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) mohou být použita v takových množstvích, jaká jsou uvedena ve Physicians' Desk Reference (PDR) nebo jinak určena odborníkem v oboru.

Pufry užitečné při způsobech, v prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu

Účelem pufry ve způsobech podle tohoto vynálezu je dočasná neutralizace žaludečních šťávy a tím snížení degradace epothilonu v žaludku pacienta. Navíc ve vodných a zvláště vodných kapalných orálních prostředcích obsahujících jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva snižuje pufry rozklad epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Původci překvapivě našli, že kapalně orální dávkové formy obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia)

nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva a pufr jsou stabilnější než kapalné orální dávkové formy bez pufru.

Pufry užitečné při způsobech, v prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu lze snadno připravit kombinováním jedné nebo více kyselin a soli jedné nebo více kyselin v takovém poměru, že kombinace při rozpuštění do vodného roztoku poskytne roztok s pH od asi 5 do asi 9. Obvykle jedna nebo více kyselin bude mít pKa od asi 4 do asi 10. Odborník v oboru snadno zjistí jak připravit pufry, které poskytují roztok s požadovanou hodnotou pH. Navíc vynález uvažuje o použití jako pufru sloučenin, které při přidání do kyselého roztoku zvýší pH takového roztoku.

Odborník v oboru snadno zjistí řadu pufrů, které lze použít při způsobech, v prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu. Obvyklé pufry zahrnují farmaceuticky přijatelné slabé kyseliny, slabé báze nebo jejich směsi, výčet tím však není omezen. Výhodně jsou složky pufru ve vodě rozpustnými materiály, jako je kyselina fosforečná, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina jantarová, kyselina citrónová, kyselina octová, kyselina askorbová, kyselina asparagová, kyselina glutamová a jejich soli. Výhodně je farmaceuticky přijatelným kyseliny neutralizujícím pufrem pufr hydrogenfosforečnan-dihydrogenfosforečnan nebo pufr hydrogenfosforečnan-kyselina citrónová-citrát. Tyto pufry jsou komerčně dostupné nebo je odborník v oboru může snadno připravit za pomoci komerčně dostupných pufrovacích činidel, jako jsou činidla uvedená výše.

Způsoby orálního podávání epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) labilních v kyselinách

Tento vynález zahrnuje způsoby zvyšování biologické dostupnosti orálně podávaných epothilonů orálním podáváním epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a orálním podáváním farmaceuticky přijatelného pufru neutralizujícího kyseliny. Tento vynález je obzvláště vhodný pro epothilony, které jsou labilní v kyselině, ale lze jej také použít u epothilonů, které jsou citlivé na hydrolýzu za alkalických podmínek a u epothilonů, které nejsou citlivé na hydrolýzu. Dále lze vynález použít u epothilonů, které jsou špatně rozpustné ve vodných médiích.

Je nutno mít na zřeteli, že epothilony podle tohoto vynálezu lze podávat parenterálně, což obejde gastrintestinální systém a překoná problémy související s biologickou dostupností. Takové podání je však pro pacienta nevhodné a nepohodlné a vede k dalším potenciálním nežádoucím účinkům. Prostředky podle tohoto vynálezu a způsoby umožňují použití orální cesty podání, která je významnou výhodou, obzvláště pro lidské pacienty.

Podávání jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva v kombinaci s farmaceuticky přijatelným pufrem neutralizujícím kyseliny poskytuje zvýšenou biologickou dostupnost jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Aniž by došlo k omezení teorií má se za to, že zvýšená biologická dostupnost

nastává v důsledku, alespoň z významné části, použití pufru snižujícího míru rozkladu epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva v kyselém prostředí žaludku. Jisté epothilony včetně výhodného epothilonu, sloučeniny A, jsou nestabilní v kyselých vodných prostředích a rozkládají se, pravděpodobně kyselinou katalyzovaným hydrolytickým otevřením epoxidového kruhu. Například čas pro 5% ztrátu léčiva (t_{95}) při teplotě 37 °C pro vodný roztok sloučeniny A je přibližně 38 minut při pH 7,4, ale pouze 0,2 minuty při pH 2,5. Když tedy epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva jsou orálně podávány, rozkládají se v žaludku pacienta tak, že jsou v gastrointestinálním traktu buď minimálně absorbovány nebo se neabsorbují.

Když se jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva podávají pacientovi v kombinaci s farmaceuticky přijatelným pufrem neutralizujícím kyseliny však pufr neutralizuje kyselinu v žaludku pacienta tak, že rychlost rozkladu jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva se dostatečně sníží tak, že jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva zůstanou v gastrointestinálním traktu po dostatečnou dobu k absorpci.

V jiném ztělesnění tohoto vynálezu lze použít k neutralizaci kyseliny v žaludku před, během nebo po podání epothilonu antacidum, jako jsou hydroxidy hliníku nebo hořčíku; uhličitany, jako je uhličitan sodný a uhličitan vápenatý; křemičitany a fosforečnany.

Při orálním podávání podle způsobů podle tohoto vynálezu jsou epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva alespoň asi z 20 % biologicky dostupné, výhodně alespoň asi ze 40 % biologicky dostupné a výhodněji alespoň asi z 50 % biologicky dostupné.

V jednom ztělesnění tohoto vynálezu jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva a farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny jsou poskytnuty v jediné orální dávkové formě a podávají se souběžně. Tento jediný prostředek obsahující kombinaci jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a farmaceuticky přijatelného pufru neutralizujícího kyseliny lze podat jako tuhou orální dávkovou formu (např. tabletu, kapsli nebo prášek) nebo kapalnou orální dávkovou formu (např. roztok, suspenzi nebo elixír). Roztok nebo suspenzi lze konstituovat těsně před podáním pomocí příhodných rozpouštědel k rozpuštění epothilonové a pufrové složky.

Například jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky

přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny lze podávat souběžně jako roztok epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) rozpuštěného v kapalině obsahující propylenglykol:ethanol:fosfátový pufr (například 1M, pH okolo 8) v poměru asi 58:12:30.

V jiném ztělesnění tohoto vynálezu se epothilon obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) a farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny poskytnou jako oddělené farmaceutické prostředky a podávají se odděleně. Každý z nich se podává jako tuhá orální dávková forma nebo kapalná orální dávková forma.

Když se jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny podávají odděleně, farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny lze orálně podat před, po nebo jak před, tak i po podání požadovaného epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Výhodně se farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny podává jak před, tak po orálním podání požadovaného epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) v množství dostačujícím k neutralizaci žaludeční kyseliny. Když se farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny podává před jedním nebo více epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelnými solemi, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva, podává se v období asi 5 hodin, výhodně v období asi 3 hodin, výhodněji v období asi 1 hodiny a nejvýhodněji v období asi 10 minut před podáním požadovaného epothilonu

obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Když se farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyseliny podává po jednom nebo více epothilonech obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solích, solvátech, klathrátech, hydrátech nebo prekurzorech léčiva, podává se v období asi 5 hodin, výhodně v období asi 3 hodin, výhodněji v období asi 1 hodiny a nejvýhodněji v období asi 10 minut před podáním požadovaného epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib).

V jiném ztělesnění se epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva podávají v entericky potažené pilulce nebo kapsli ke zpoždění uvolňování epothilonu do podání farmaceuticky přijatelného pufru neutralizujícího kyseliny. Entericky potažené tablety a kapsle jsou kaple potažené látkami, které odolávají rozpuštění v žaludeční šťávě, ale rozpadají se ve střevě.

V jednom ztělesnění se pufr podává jako disperzibilní tableta.

Velikost terapeutické dávky požadovaného epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva bude obvykle záviset na specifické léčené chorobě a její závažnosti. Dávka a snad frekvence dávek může rovněž záviset na věku, tělesné hmotnosti, odpovědi a anamnéze pacienta. Vhodné dávkovací režimy odborník v oboru s uvážením těchto faktorů snadno zvolí. Obvykle se epothilon obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, klathrát, hydrát nebo prekurzor léčiva orálně podává v celkovém

množství od asi 0,05 do asi 200 mg/kg za den, výhodně od asi 5 do asi 100 mg/kg za den a výhodněji méně než asi 100 mg/kg za den v jediné dávce nebo v asi 2 až 4 dělených dávkách.

Tento vynález zahrnuje farmaceutické jednotkové dávkové formy požadovaného epothilonu obsahující 5 mg/jednotku, 10 mg/jednotku, 15 mg/jednotku, 20 mg/jednotku, 25 mg/jednotku, 50 mg/jednotku a 100 mg/jednotku. Podobně kapalně jednotkové dávky zahrnuté do tohoto vynálezu obsahují 2,5 mg/ml a 10 mg/ml, výčet tím však není omezen.

Pojem „celkové množství“ jak je zde používán znamená kombinované množství epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva, pokud více než jeden epothilon obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, klathrát, hydrát nebo prekurzor léčiva je v jednotkové dávkové formě nebo je podán pacientovi.

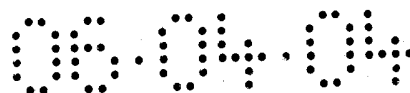
Dále se farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu podává v množství dostatečným k dodání asi 20 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu, výhodně alespoň okolo 30 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu, výhodněji alespoň okolo 40 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu a nejvýhodněji alespoň okolo 50 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu.

Tento vynález také zahrnuje farmaceutické jednotkové dávkové formy požadovaného pufru obsahující od

asi 5 do asi 100 mg/jednotka, výhodně okolo 22,5 mg/jednotka a výhodněji okolo 22,5 mg/jednotka. Podobně kapalně jednotkové dávky pufru zahrnuté do vynálezu obsahují od asi 5 do asi 100 mg/jednotka, výhodně okolo 22,5 mg/jednotka a výhodněji okolo 22,5 mg/jednotka rozpuštěno v od asi 50 do 300 ml rozpouštědla, výhodně od asi 100 do asi 200 ml rozpouštědla a výhodněji okolo 150 ml rozpouštědla.

Obvykle farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu se podává jako vodný roztok s hodnotou pH od asi 5 do asi 9, výhodně od asi 6 do asi 8,5 a výhodněji od asi 7 do asi 8. Při způsobech podle tohoto vynálezu lze použít jakýkoli farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu, který poskytuje roztok s pH v požadovaném rozmezí. Výhodně je farmaceuticky přijatelným pufrem neutralizujícím kyselinu hydrogenfosforečnan-dihydrogenfosforečnanový pufr nebo pufr hydrogenfosforečnan-kyselina citrónová-citrát.

V jednom ztělesnění tohoto vynálezu se pacientovi napřed podá farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu jako asi 150 ml vodného roztoku obsahujícího bezvodý hydrogenfosforečnan sodný (okolo 0,2 M), dihydrát citrátu sodného (okolo 0,07 M) a bezvodou kyselinu citrónovou (okolo 0,008 M) s hodnotou pH okolo 7,4, načež následuje orální podání jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva, jako kapalně dívkové formy v systému propylenglykol:ethanol v poměru okolo 80 : 20, načež následuje podání dalších asi 150 ml vodného roztoku obsahujícího bezvodý hydrogenfosforečnan sodný (okolo 0,2

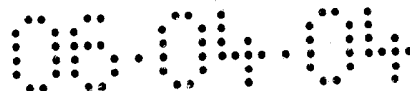


M), dihydrát citrátu sodného (okolo 0,07 M) a bezvodou kyselinu citrónovou (okolo 0,008 M) s hodnotou pH okolo 7,4.

Složení, jednotkové dávkové formy a kity

Předložený vynález je rovněž zaměřen na kity obsahující první složku obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a druhou složku obsahující farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu. První a druhá složka jsou poskytnuty jako oddělené rozdílné farmaceutické prostředky, které jsou určeny k oddělenému podání. První a druhá složka jsou poskytnuty jako farmaceutická dávková forma vhodná pro orální podání nebo jako tuhý farmaceutický prostředek, který může být konstituován nebo rekonstituován kapalinou k poskytnutí kapalně orální dávkové formy. Výhodně jsou epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) zabaleny ve skleničkách chráněných před světlem.

Farmaceutické prostředky a dávkové formy vhodné pro orální podání mohou být předloženy jako oddělené dávkové formy jako jsou tablety (např. žvýkací tablety), kaplety, kapsle, prášek v sáčku, entericky potahované tablety, entericky potahované kuličky, entericky potahované měkké želatinové kapsle a kapaliny (např. ochucené sirupy), výčet tím však není omezen. Takovéto dávkové formy obsahují před určená množství aktivní složky a mohou být připraveny farmaceutickými způsoby odborníkově v oboru dobře známými (viz Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání, Mack Publishing, Easton, PA (1990)).



Obvyklé orální dávkové formy jsou připraveny kombinací aktivních složek v těsné směsi s alespoň jednou pomocnou látkou podle obvyklé praxe farmaceutického mísení. Pomocné látky mohou mít celou řadu forem v závislosti na formě prostředku určeného k podání. Například pomocné látky vhodné pro použití v tuhých orálních dávkových formách (např. prášky, tablety, kapsle a kaplety) zahrnují škroby, cukry, mikrokrystallickou celulózu, ředidla, granulační činidla, mazadla, pojiva a desintegrační činidla, výčet tím však není omezen. Příklady pomocných látek vhodných pro orální kapalně dávkové formy zahrnují vodu, glykoly, oleje, alkoholy, příchutě, konzervancia a barviva, výčet tím však není omezen.

Tablety a kaple představují obvyklé farmaceutické prostředky a orální dávkové formy, ve kterých se používají pomocné látky. Pokud je to třeba, mohou být tablety potaženy standardními vodnými nebo nevodnými postupy. Takovéto dávkové formy mohou být připraveny jakýmkoli způsobem z oboru farmacie. Obecně se farmaceutické prostředky a dávkové formy připravují tak, že se aktivní složka uniformně a vnitřně smíchá s kapalnými nosiči, jemně dělenými tuhými nosiči nebo obojím a poté se produkt vytvaruje do požadovaného tvaru, pokud je to nezbytné.

Například tabletu lze připravit lisováním nebo vytlačováním. Lisované tablety lze připravit lisováním aktivních složek ve volně tekoucí formě, jako je prášek nebo granule, případně smíšené s pomocnou látkou, ve vhodném přístroji. Vytlačované tablety lze připravit vytlačováním práškové sloučeniny navlhčené inertním kapalným ředidlem ve vhodném přístroji.

Příklady pomocných látek, které lze použít v orálních dávkových formách tohoto vynálezu, zahrnují pojiva, plniva, desintegranty a mazadla, výčet tím však není omezen. Pojiva vhodná pro použití ve farmaceutických prostředcích a dávkových formách zahrnují kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo jiné škroby, želatinu, přírodní a syntetické gumy, jako je arabská guma, alginát sodný, kyselina alginová, další algináty, práškový tragant, guma guar, celulóza a její deriváty (např. ethylcelulóza, celulóza-acetát, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl karboxymethylcelulózy), polyvinylpyrrolidon, methylcelulóza, předem želatinizovaný škrob, hydroxypropylmethylcelulóza (např. č. 2208, 2906, 2910), mikrokrytalická celulóza a jejich směsi, výčet tím však není omezen.

Vhodné formy mikrokrytalické celulózy zahrnují materiály prodávané jako AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (dostupné od firmy FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) a jejich směsi, výčet tím však není omezen. Specifickými pojivy jsou mikrokrytalická celulóza a natriumkarboxymethylcelulóza prodávané jako AVICEL RC-581. Vhodné bezvodé pomocné látky nebo přísady nebo pomocné látky nebo přísady s nízkým obsahem vlhkosti zahrnují AVICEL-PH-103TM a Starch 1500 LM.

Příklady plniv vhodných pro použití ve farmaceutických prostředcích a dávkových formách zde popsaných zahrnují mastek, uhličitan vápenatý (např. granule nebo prášek), mikrokrytalickou celulózu, práškovou celulózu, dextráty, kaolin, mannitol, kyselinu křemičitou,

sorbitol, škrob, předem želatinizovaný škrob a jejich směsi, výčet tím však není omezen. Pojivo nebo plnivo ve farmaceutických prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu je obvykle přítomno v od asi 50 do asi 99 % hmotnostních farmaceutického prostředku nebo dávkové formy.

Desintegranty se používají ve farmaceutických prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu k poskytnutí tablet, které se rozpadají při expozici vodnému prostředí. Tablety, které obsahují příliš velké množství desintegrancia mohou rozpadat při skladování, zatímco tablety s příliš malým množstvím desintegrancia se nemusejí rozpadat potřebnou rychlostí nebo za potřebných podmínek. K vytvoření farmaceutických prostředků a tuhých orálních dávkových forem podle tohoto vynálezu se tedy musí použít dostatečné množství desintegrancia, které není ani příliš velké ani příliš malé ke škodlivému porušení uvolňování aktivních složek. Použití množství desintegrancia se liší v závislosti na typu prostředku a odborník v oboru jej snadno určí. Obvyklé farmaceutické prostředky a dávkové formy obsahují od asi 0,5 do asi 15 % hmotnostních desintegrancia, výhodně od asi 15 do asi 5 % hmotnostních desintegrancia.

Desintegrancia, která lze použít ve farmaceutických prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu zahrnují agar-agar, kyselinu alginovou, uhličitan válekatý, mikrokrytalickou celulózu, natriumkroskarmelózu, krosповідon, draselnou sůl pollakrilinu, natrium-glykolát škrobu, bramborový nebo manihotový škrob, další škroby, předem želatinizovaný škrob, další škroby, jíly, další alginy, další celulózy, gumy a jejich směsi, výčet tím však není omezen.

Mazadla, která lze použít ve farmaceutických prostředcích a dávkových formách podle tohoto vynálezu zahrnují stearát vápenatý, stearát hořečnatý, minerální olej, lehký minerální olej, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylenglykol, další glykoly, kyselinu stearovou, laurylsíran sodný, mastek, hydrogenovaný rostlinný olej (např. olej z podzemnice olejné, bavlněný olej, slunečnicový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a sójový olej), stearát zinečnatý, ethyl-oleát, ethyl-laurát, agar a jejich směsi, výčet tím však není omezen. Další mazadla zahrnují například syloidní silikagel (AEROSIL 200, vyráběný firmou W.R. Grace Co., Baltimore, MD), koagulovaný aerosol syntetické siliky (prodáváný firmou Degussa Co., Plano, TX), CAB-O-SIL (pyrogenní produkt oxidu křemičitého prodáváný firmou Cabot Co., Boston, MA) a jejich směsi. Pokud se mazadla vůbec použijí, použijí se v množství nižším než 1 % hmotnostní farmaceutických prostředků nebo dávkových forem, do nichž jsou zahrnuty.

Farmaceutické prostředky a dávkové formy mohou dále obsahovat jednu nebo více sloučenin, které snižují rychlost rozkladu aktivní složky. Takovéto sloučeniny, které jsou zde označovány jako „stabilizátory“ zahrnují antioxidanta, jako je kyselina askorbová, a solné pufrы, výčet tím však není omezen.

Roztoky pro orální podání představují další obvyklou orální dávkovou formu, v kterémžto případě se použije rozpouštědlo. Kapalně orální dávkové formy se připraví spojením aktivní složky do vhodného rozpouštědla

k vytvoření roztoku, suspenze, sirupu nebo elixíru aktivní složky v kapalině.

Roztoky, suspenze, sirupy a elixíry mohou případně obsahovat další přísady, včetně glycerinu, sorbitolu, propylenglykolu, cukrů, příchutí a stabilizátorů, výčet tím však není omezen.

Kity podle tohoto vynálezu mohou obsahovat první a/nebo druhou složku jako již připravenou orální dávkovou formu připravenou k podání nebo, alternativně, mohou obsahovat první a/nebo druhou složku jako tuhý farmaceutický prostředek, který může být rekonstituován pomocí rozpouštědla k získání kapalně orální dávkové formy. Když kit obsahuje první a/nebo druhou složku jako tuhý farmaceutický prostředek, který může být rekonstituován pomocí rozpouštědla k získání kapalně orální dávkové formy, může kit případně zahrnovat rekonstituční rozpouštědlo.

Konstituční nebo rekonstituční rozpouštědlo se spojí s aktivní složkou k získání kapalně orální dávkové formy aktivní složky. Výhodně je aktivní složka rozpustná v rozpouštědle a vytváří roztok. Rozpouštědlem může být voda, nevodná kapalina nebo kombinace nevodné složky a vodné složky. Vhodné nevodné složky zahrnují oleje, alkoholy jako je ethynol, glycerin, a glykoly, jako je polyethylenglykol a propylenglykol, výčet tím však není omezen.

Farmaceuticky přijatelné pufry neutralizující kyselinu podle tohoto vynálezu jsou výhodně rozpustné ve vodě. Výhodným rozpouštědlem pro farmaceuticky přijatelné pufry neutralizující kyseliny je tudíž voda nebo systémy

založené na vodě včetně roztoků chloridu sodného nebo roztoků dextrózy.

Epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekursory léčiva jsou ve vodě relativně nerozpustné. Pro epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekursory léčiva jsou tudíž výhodné nevodné kapaliny nebo kapaliny, které jsou kombinací mísitelné vodné složky a nevodné složky, přičemž nevodné kapaliny jsou nejvýhodnější.

Výhodnou nevodnou kapalinou pro epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekursory léčiva je povrchově aktivní látka, jako je propylenglykol, a ethanol, výhodně v poměru okolo 80 : 20. Vhodné nevodné kapaliny nebo povrchově aktivní látky zahrnují polyethylenglykol, polysorbáty, propylenglykol, glycerylestery, kremofoř, estery mastných kyselin a alkoholy, polyoxyethylen a estery alifatických alkoholů a ethery, výčet tím však není omezen.

Když rozpouštědlo pro epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekursory léčiva zahrnuje vodnou složku, je výhodné, když je vodná složka pufrována ke snížení rozkladu epothilonu obecného vzorce (Ia) nebo (Ib). Kapalně orální dávkové formy obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekursorů léčiva ve vodném nebo částečně

vodném rozpouštědle poskytují kapalně orální dávkové formy, které jsou stabilnější než kapalně orální dávkové formy bez pufro. Specificky bylo zjištěno, že rychlost rozkladu jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva v pufrovaném kapalném orální prostředku je nižší než rychlost rozkladu v nepufrovaném kapalném orálním prostředku. Aniž by se zamýšlelo být omezen teorií, má se za to, že epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) jsou nestabilní v kyselém a zásadickém prostředí, pravděpodobně v důsledku kyselinou nebo bází katalyzovaného otevření epoxidového kruhu. Pufrováním kapalného orálního prostředku je však možné udržet pH kapalného orálního prostředku na takové hodnotě, kdy rychlost rozkladu epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) je dostatečně nízká, takže se epothilony obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nerozloží předtím, než mohou být podány pacientovi. Vodné nebo částečně vodné kapalně orální dávkové formy jsou výhodně pufrovány na hodnotu pH od asi 5 do asi 9, výhodně od asi 6 do asi 8,5 a výhodněji od asi 7 do asi 8.

Když je aktivní složka poskytnuta jako tuhý farmaceutický prostředek, který se konstituuje nebo rekonstituuje pomocí rozpouštědla k poskytnutí kapalně orální dávkové formy, obvykle se poskytne v práškové formě a konstituuje pomocí kapaliny krátce před podáním pacientovi. Práškový farmaceutický prostředek může být zabalen například do skleničky, do níž se přidá rozpouštědlo. Alternativně lze obsah skleničky přidat do rozpouštědla v oddělené nádobě. Prášková aktivní složka podle tohoto vynálezu může také být zabalena v sáčku, jako je fóliový obal, který lze otevřít a jeho obsah přidat do

rozpouštědla. Práškovou aktivní složku podle tohoto vynálezu lze také formulovat jako tabletu, která se rozpouští při přidání do rozpouštědla. Tableta často obsahuje desintegrans k usnadnění rozpouštění tablety.

Předložený vynález je také zaměřen na farmaceutické prostředky obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty, klathráty, hydráty nebo prekurzory léčiva v tuhé formě a tuhý farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu v množství postačujícím ke snížení rozkladu jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva když se farmaceutický prostředek rekonstituuje pomocí kapaliny k získání kapalně orální dávkové formy.

Vedle poskytnutí stabilnější kapalně orální dávkové formy poskytují farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu také kapalnou orální dávkovou formu, kde epothilon je biologicky dostupnější při orálním podání pacientovi. Tento vynález je tudíž také zaměřen na kapalnou orální dávkovou formu obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a tuhý farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu rozpuštěný nebo dispergovaný v rozpouštědle. Výhodně jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a tuhý farmaceuticky přijatelný pufr

neutralizující kyselinu jsou rozpuštěny v kapalině k získání roztoku.

Výhodně je pufr přítomen ve farmaceutickém prostředku tak, že poskytuje kapalný orální prostředek s hodnotou pH od asi 5 do asi 9, výhodně od asi 6 do asi 8,5 a výhodněji od asi 7 do asi 8. Obvykle se farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu podává v množství dostačujícím k dodání asi 20 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu, výhodně alespoň okolo 30 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu, výhodněji alespoň okolo 40 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu a nejvýhodněji alespoň okolo 50 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyselinu když se rekonstituuje pomocí kapaliny k získání kapalně orální dávkové formy. Jakýkoli farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu, který může poskytnout pH v tomto rozmezí, může být použitv prostředku podle tohoto vynálezu. Výhodně je farmaceuticky přijatelným kyseliny neutralizujícím pufrem pufr hydrogenfosforečnan-dihydrogenfosforečnan nebo pufr hydrogenfosforečnan-kyselina citrónová-citrát.

Obvykle farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu obsahují jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva v celkovém množství od asi 0,05 do asi 200 mg, výhodně od asi 5 do asi 100 mg a výhodněji od asi 10 do asi 50 mg.

Tento vynález se dále týká kitu obsahujícího farmaceutický prostředek obsahující (i) kombinaci jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo

jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva v tuhé formě a tuhého farmaceuticky přijatelného pufru neutralizujícího kyselinu a (ii) rozpouštědlo pro rekonstituci farmaceutického prostředku k získání kapalně orální dávkové formy, kde farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu je přítomen v množství dostačujícím ke snížení rozkladu jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva když se kombinace rekonstituuje pomocí rozpouštědla k získání kapalně orální dávkové formy.

Rekonstituční rozpouštědlo se spojí s aktivní složkou k získání kapalně orální dávkové formy aktivní složky. Kapalná orální dávková forma může být roztokem nebo suspenzí. Výhodně je aktivní složka rozpustná v rozpouštědle a vytváří roztok. Rozpouštědlem může být voda, nevodná kapalina nebo kombinace nevodné složky a vodné složky. Vhodné nevodné složky zahrnují oleje, alkoholy jako je ethynol, glycerin, a glykoly, jako je polyethylenglykol a propylenglykol, výčet tím však není omezen. Vhodné rozpouštědlo pro použití v kitu podle tohoto vynálezu je propylenglykol : ethanol : fosfátový pufr (1M, pH 8) v poměru 58 : 12 : 30.

Rozpouštědlo může dále obsahovat jednu nebo více přísad, jako jsou glycerin, sorbitol, propylenglykol, cukry, příchutě a konzervancia, výčet tím však není omezen.

Tento vynález dále zahrnuje bezvodé farmaceutické prostředky a dávkové formy obsahující aktivní složky, tj. jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib)

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva a/nebo farmaceuticky přijatelný pufr neutralizující kyselinu. Bezvodé farmaceutické prostředky a dávkové formy jsou výhodné, protože voda může usnadnit rozklad některých sloučenin. Například přidání vody (např. 5 %) je v oboru farmacie běžně přijímáno jako prostředek simulace dlouhodobého skladování k určení vlastností, jako je doba použitelnosti nebo stabilita prostředku v čase (viz např. Jens T. Cartensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2. vydání, Marcel Dekker, NY, NY (1995) str. 379 až 80). Ve skutečnosti voda teplo urychluje rozklad některých sloučenin. Účinek vody na prostředek může tedy mít velký význam, protože vlhkost se běžně vyskytuje během výroby, zacházení, balení, skladování, zasílání a používání prostředků. Bezvodé farmaceutické prostředky a dávkové formy jsou zvláště výhodné pro farmaceutické prostředky a dávkové formy obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce (Ia) nebo (Ib) nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů, klathrátů, hydrátů nebo prekurzorů léčiva, protože tyto sloučeniny jsou citlivé na vlhkost.

Bezvodé farmaceutické prostředky a dávkové formy se musí připravit a skladovat tak, že se uchová jejich bezvodá povaha. Bezvodé farmaceutické prostředky a dávkové formy podle tohoto vynálezu lze připravit pomocí bezvodých složek nebo složek s nízkým obsahem vlhkosti za podmínek s nízkou mírou vlhkosti. Bezvodé farmaceutické prostředky a dávkové formy se výhodně balí pomocí materiálů, o nichž je známo, že zabraňují expozici vodě tak, že mohou být zahrnuty do vhodných kitů k použití v lékařské praxi. Příklady vhodných obalů zahrnují hermeticky uzavřené fólie,

plasty, nádoby na dávkové jednotky (např. skleničky), blistery a stripová balení, výčet tím však není omezen.

Příklady provedení vynálezu

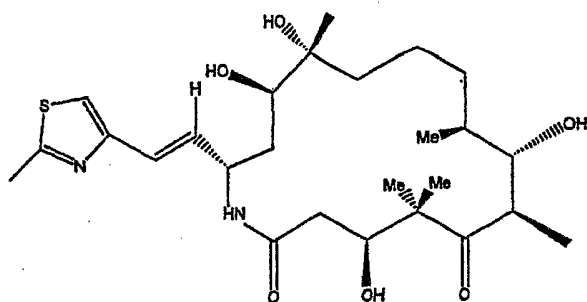
Jistá ztělesnění tohoto vynálezu, stejně jako jisté výhody tohoto vynálezu, jsou ilustrovány následujícími neomezuujícími příklady.

Příklad 1

Farmakokinetické a farmakodynamické studie sloučeniny (A) na myších, krysách a psech

1.1 Analýza vzorku

Vzorky plasmy z farmakokinetických/farmakodynamických studií se analyzují na koncentraci sloučeniny (A) pomocí stanovení LC/MS/MS (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie/hmotnostní spektrometrie) pomocí rozmezí standardní křivky od 5 do 20 000 ng/ml (10 až 40 000 nM) pro studie na myších a od 2 do 1000 ng/ml (4 až 2000 nM) pro studie na krysách a psech. Ve farmakodynamických studiích byly koncentrace sloučeniny (A) stanoveny pomocí LC/MS/MS s rozmezím standardní křivky od 5 do 20 000 ng/ml (10 až 40 000 nM) v myší plasmě. Stanovení LC/MS/MS se rovněž použilo k určení koncentrací sloučeniny (B), což je degradační produkt sloučeniny (A) vytvořený v matečném/dávkovacím roztoku nebo in vivo, v krysí a psí plasmě. Vzorec sloučeniny (B) je:



Sloučenina (B)

Vzorky se analyzují přidáním vnitřního standardu k 0,2 ml vzorku, vysrážením acetonem a poté extrakcí supernatantu 1-chlorbutanem. Organická vrstva se dá stranou a odpaří do sucha. Odparek se rekonstituuje a vstříkne se do systému LC/MS/MS. U lidské plasmy se dosáhne chromatografického rozdělení, isokraticky, na sloupci YMC ODS-AQ (4,6 x 50 mm, 3 mm) pomocí mobilní fáze acetonitril:0,01M acetát amonný, pH 5,0 (65:35). U psí plasmy se dosáhne chromatografického rozdělení, isokraticky, na sloupci Zorbax Stable Bond C18 (2,1 x 150 mm, 5 mm) uchovávaném při 40EC pomocí mobilní fáze 0,1M acetátu amonného, pH 5, a acetonitrilu. U krysí plasmy se dosáhne chromatografického rozdělení, isokraticky, na sloupci Stable Bond C18 (2,1 x 150 mm, 5 mm) uchovávaného při 40EC pomocí mobilní fáze acetonitril:0,1M acetát amonný, pH 5,0 (1:1). Detekce se provede pomocí negativní elektrosprayové tandemové hmotnostní spektrometrie. Standardní křivka, která má rozmezí od 2 do 500 ng/ml pro všechny analyty, se přiřadí k $1/x$ váženému kvadratickému regresnímu modelu.

Bylo nalezeno, že sloučenina (A) a sloučenina (B) jsou při teplotě místnosti stabilní po dobu alespoň 4 hodin v krysí a psí plasmě ošetřené EDTA (éthylendiamin-tetraoctová kyselina) před zpracováním pro analytickou

práci a po dobu alespoň 24 hodin při teplotě 4 °C v automatickém vzorkovači po zpracování a po dobu alespoň 5 týdnů při teplotě -20 °C nebo nižší u krysí a psí plasmy a alespoň po 3 cykly zmrazení-tání. Navíc bylo také nalezeno, že oba analyty jsou stabilní v krysí a psí celé krvi ošetřené EDTA při teplotě místnosti po dobu alespoň 0,5 hodiny.

1.2 Farmakokinetika u myší:

Sloučenina (A) se podá intravenózně (5 mg/kg) a orálně (48 mg/kg) samicím myší CDF₁. Pro i.v. cestu podání se sloučenina (A) rozpustí ve 20% ethanolovém roztoku a podá se v bolusové dávce. Pro orální cestu podání se připraví roztoky sloučeniny (A) jako směs 3:7 ethanol:fosfátem pufovaný fyziologický roztok (0,25 M, pH 8,0) a podá se žaludeční sondou. Vzorky plasmy pro stanovení koncentrací sloučeniny (A) se odeberou od 3 různých myší v čase 5, 15 a 45 minut a 2, 4 a 6 hodin po podání i.v. dávky a v čase 15 a 45 minut a 2, 4 a 6 hodin po orální dávce.

Po i.v. podání byla systémová clearance neboli celková tělesná clearance (CLT) sloučeniny (A) 68 ml/min/kg a představovala 76 % průtoku krve játry (90 ml/min/kg) a distribuční objem v ustáleném stavu (VSS) 6,3 litru/kg naznačoval rozsáhlou extravaskulární distribuci, protože celková tělesná voda je u myší přibližně 0,7 litru/kg (viz B. Davies a T. Morris, *Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans*, "Pharmaceutical Research, 10(7), 1093 až 1095 (1993)). Konečný poločas eliminace (T-HALF) byl přibližně 3 hodiny.

Po orálním podání sloučeniny (A) byl pík

plasmatické koncentrace (C_{MAX}) 5983 ng/ml a čas k dosažení C_{MAX} (T_{MAX}) byl 0,25 hodiny po dávce, což naznačuje, že absorpce sloučeniny (A) byla rychlá. Absolutní orální biologická dostupnost sloučeniny (A) byla 31 %.

1.3 Farmakokinetika u krys

Sloučenina (A) se podá v jediné intraarteriální (2 mg/kg; 10 minutová infuze), orální (8 mg/kg) a intraduodenální (8 mg/kg) dávce hladovějícím samcům krys kmene Sprague Dawley (n = 3 až 6 na skupinu). Všechny dávkovací roztoky se připraví ve 20% ethanolu. Vzorky plasmy se odeberou za 24 hodin po podání a koncentrace sloučeniny (A) se určí pomocí stanovení LC/MS/MS.

Po intraarteriálním podání vykazují profily plasmatická koncentrace-čas dvoufázovou dispozici s rychlým poklesem do 2 hodin po dávce a pomalou terminální fází. CLT (střední hodnota = 56 ml/min/kg) sloučeniny (A) představuje 100 % průtoku krve játry (56 ml/min/kg) a VSS (střední hodnota = 23 litru/kg) naznačuje rozsáhlou extravaskulární distribuci, protože celková tělesná voda je u krys okolo 0,7 litru/kg (viz B. Davies a T. Morris, *Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans*, "Pharmaceutical Research, 10(7), 1093 až 1095 (1993)). Konečný poločas eliminace (T-HALF) byl 9,6 hodiny.

Po orálním a intraduodenálním podání byly střední hodnoty C_{MAX} 228 respektive 642 ng/ml; hodnoty T_{MAX} byly 0,17 hodiny respektive 0,08 hodiny, což naznačuje, že absorpce sloučeniny (A) byly rychlé. Absolutní orální biologická dostupnost sloučeniny (A) po orálním a intraduodenálním podání byla u krysy 7,5 respektive 27 %.

V další studii se krysám kmene Sprague Dawley s kanylací žlučovoedu ($n = 2$ na skupinu) podá jedna intraarteriální (10 mg/kg) nebo orální (20 mg/kg) dávka sloučeniny (A), a po dobu 9 hodin po dávce se odebírají vzorky žluči, moči a plasy. Exkrece intaktní sloučeniny (A) do žluči byla zanedbatelná (C 1 % dávky). V moči bylo jisté detekovatelné množství sloučeniny (A), ale skutečné koncentrace nebyly kvantifikovány v důsledku chybění dat o stabilitě sloučeniny (A) v moči. Pokusně bylo v moči a plasmě pomocí LC/MS identifikováno několik sloučenin příbuzných s léčivem, které zahrnovaly isomer (M+0) a produkt hydrolýzy (M+18). Navíc byl v plasmě detekován metabolite (M-2).

1.4 Farmakokinetika u psů

Samcům psů plemene bigl ($n = 3$) se podá 10 minutová i.v. infuze 0,5 mg/kg sloučeniny (A) (podána jako 10% ethanolový roztok). Vzorky plasmy byly odebírány po dobu 32 hodin po dávce k určení plasmatických koncentrací sloučeniny (A). Časová křivka plasmatických koncentrací vykazovala vícefázový profil, s počátečním rychlým poklesem koncentrace během 2 hodin po dávce a pomalou terminální eliminační fází. CLT (střední hodnota = 17,3 ml/min/kg) sloučeniny (A) představovala okolo 56 % průtoku krve játry (30,9 ml/min/kg) a střední hodnota VSS 25,2 litru/kg naznačovala rozsáhlou extravaskulární distribuci ve vztahu k celkové tělesné vodě 0,6 litru/kg u psů. T-HALF byl určen na přibližně 24 hodin.

Kinetika sloučeniny (A) se rovněž vyhodnotí

jako součást jednodávkové i.v. toxikologické studie. Sloučenina (A) se podá jako i.v. infuze (ca. 15 minut) v dávkách 0,5 a 5 mg/kg 2 psům/pohlaví/dávka. Dávkovací roztoky sloučeniny (A) se připraví ve 40 % propylenglykolu, 5 % přípravku Cremophor EL®, 5 % ethanolu a 50 % fosfátového pufru (50 mM, pH 7,4) den před podáním dávky. Vzorky krve se odebírají po dobu 48 hodin po dávce a plasmatické koncentrace sloučeniny (A) a sloučeniny (B) se určí pomocí stanovení LC/MS/MS s rozmezím s standardní křivky 2 až 500 ng/ml pro oba analyty. Pro dávky 0,5 a 5 mg/kg sloučeniny (A) jsou střední hodnoty C_{MAX} pro sloučeninu (A), kombinováno napříč pohlavími, 218 respektive 5118 ng/ml, a střední hodnoty AUC 316 respektive 6925 h.ng/ml. Pro dávky v poměru 1:10 jsou střední hodnoty C_{MAX} a AUC pro sloučeninu (A) v poměru 1:23 respektive 1:27, což naznačuje, že kinetika sloučeniny (A) je nelineární v rozmezí dávek 0,5 a 5 mg/kg. T-HALF, MRT(INF), CLT a VSS nebyly v důsledku omezeného odběru vzorků ve studii stanoveny.

Pro sloučeninu (B) jsou střední hodnoty C_{MAX} 95,6 respektive 984 ng/ml pro dávkové skupiny 0,5 a 5 mg/kg a střední hodnoty AUC 55,0 respektive 1109 h.ng/ml. Střední hodnoty C_{MAX} a AUC pro sloučeninu (B) jsou v poměru 1:10 respektive 1:20. Vliv pohlaví na kinetiku sloučeniny (A) nemohl být se závěrečnou platností vyhodnocen v důsledku malé velikosti vzorků, ale kinetika se mezi pohlavími jeví jako značně podobná.

Tato studie ukazuje, že se pozoruje na dávce závisící vzestup při systémové expozici sloučenině (A), kde vzestup je více než úměrný zvýšení dávky. Dále byl také

pozorován na dávce závisící vzestup při systémové expozici sloučenině (B).

Příklad 2

Toxikokinetika u krys

Toxikokinetika sloučeniny (A) se vyhodnotí v jednodávkové i.v. toxikologické studii na krysách. Dávkovací roztoky sloučeniny (A) se připraví v 50 % propylenglykolu, 10 % přípravku Cremophor EL, 10 % ethanolu a 30 % fosfátového pufru (50 mM, pH 7,4) den před podáním dávky. Sloučenina (A) se podá jako i.v. infuze (ca. 3 minuty) v dávkách 10, 25 a 30 mg/kg 3 krysám/pohlaví/dávka. Po dobu 24 hodin po dávce se odebírají sériové vzorky krve a plasmatické koncentrace sloučeniny (A) a sloučeniny (B) se určí pomocí stanovení LC/MS/MS pomocí standardní křivky s rozmezím 2 až 500 ng/ml pro oba analyty. V dávkách 10, 25 a 30 mg/kg jsou střední hodnoty C_{MAX} sloučeniny (A) u samců krys 6422, 19066 respektive 24414 ng/ml; u samic krys jsou střední hodnoty C_{MAX} 8384, 20524 respektive 25054 ng/ml. Střední hodnoty pod křivkou koncentrace v čase (AUC) pro dávkové skupiny 10, 25 a 30 mg/kg jsou 3864, 11980 respektive 19269 h.ng/ml u samců krys; u samic krys jsou hodnoty 8156, 28476 respektive 34563 h.ng/ml. Pro dávky v poměru 1:2,5:3 jsou střední hodnoty C_{MAX} sloučeniny (A) u samců a samic v poměru 1:3,0:3,8 respektive 1:2,5:3,0, a hodnoty AUC jsou v poměru 1:3,1:4,9 respektive 1:3,5:4,2. T-HALF, střední hodnota času setrvání v časovém intervalu nula až nekonečno MRT(INF), celková tělesná clearance (CLT) a VSS nebyly stanoveny v důsledku omezeného odběru vzorků ve studii.

Pro sloučeninu (B) hodnoty CMAX a AUC mezi pohlavími a dávkovými skupinami jsou v rozmezí 499 až 1787 ng/nt respektive 222 až 2003 h.ng/ml. Hodnoty CMAX pro sloučeninu (B) u samců a samic jsou v poměru 1:2,6:3,6 respektive 1:3,0:2,8 a hodnoty AUC jsou v poměru 1:3,4:7,0 respektive 1:4,3:5,5. Hodnoty AUC sloučeniny (A) a sloučeniny (B) jsou vyšší 1,8- až 2,4-násobně respektive 1,3- až 2,0-násobně u samic krys ve srovnání se samci krys.

Tato studie ukazuje, že se pozoruje na dávce závisící vzestup při systémové expozici sloučenině (A), kde vzestup je více než úměrný zvýšení dávky. Dále byl také pozorován na dávce závisící vzestup při systémové expozici sloučenině (B).

Příklad 3

Farmakodynamické studie sloučeniny (A)

Provede se řada experimentů k vyhodnocení protirakovinové aktivity sloučeniny (A) podávané jako i.v. infuze po dobu 10 hodin samicím nahých myši, kterým byl podkožně implantován lidský ovariální karcinom (tumor Pat-7). Sloučenina (A) jako roztok v 10% ethanolu, se podá v dávkách od 3 do 10 mg/kg. Výsledky těchto experimentů naznačují, že dávka od 3 do 6 mg/kg sloučeniny (A) se považuje za minimální účinnou dávku (definována jako dávka potřebná k navození aktivity ekvivalentní usmrcení buněk 0,5 log). V řadě paralelních experimentů se určí zjevné rovnovážné koncentrace sloučeniny (A) u myši po 10 hodinách infuze dávek od 3 do 150 mg/kg. Plasmatické koncentrace sloučeniny (A) se stanoví 2, 4 a 6 hodin po počátku infuze a jsou srovnatelné ve všech časových bodech, což naznačuje,

že rovnovážného stavu se dosáhne za 2 hodiny. Koncentrace po 2, 4 a 6 hodinách se tudíž zprůměrují k určení zřejmé koncentrace v rovnovážném stavu. Na dávce závislá zvýše zřejmé koncentrace v rovnovážném stavu se pozorují v celém dávkovém rozmezí od 3 do 150 mg/kg. Minimální účinná koncentrace, definovaná jako zřejmá koncentrace v rovnovážném stavu dosažená i.v. infuzní dávkou od 3 do 6 mg/kg, se pozoruje v rozmezí od 15 do 45 ng/ml (ca. 30 až 90 nM).

Příklad 4

In vitro studie metabolismu sloučeniny (A)

Po inkubaci sloučeniny (A) (40 :M) s myším, krysími, psími a lidskými jaterními mikrosomy obohacenými nikotinamidadenindinukleotidfosfátem (NADPH) je rychlost oxidativního metabolismu sloučeniny (A) 2,1, 0,7, 1,2 respektive 1,3 nmol/min/mg proteinu. Navíc distribuce metabolitu je podobná u všech druhů (metabolity zahrnují několik sloučeniny M+6 a M-2). Kvalitativně se zdá, že tvorba metabolitů sloučeniny (A) je podobná po inkubaci s krysími nebo lidskými hepatocyty ve srovnání s 5 mikrosomálními inkubacemi. Produkty podobné produktům pocházejícím z chemické degradace sloučeniny (A) jsou zdá se hlavními produkty při inkubacích s hepatocyty.

Schopnost sloučeniny (A) inhibovat hlavní lidský cytochrom P450s (CYPs) odpovědný za metabolismus léčiv se vyhodnotí in vitro pomocí rekombinantních lidských izoform CYP. Stanoví se hodnoty IC_{50} pro inhibici deethylace 3-kyan-7-ethoxykumarinu (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6) a pro inhibici dealkylace benzoylresorufinu (CYP3A4). Sloučenina (A) je slabým inhibitorem lidského CYP3A4

s průměrnou hodnotou IC_{50} 7,3 p.M (3,7 p.g/ml). Tato sloučenina neinhibuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6. Tyto výsledky získané in vitro naznačují, že sloučenina (A) může mít minimální potenciál narušit metabolickou clearance léčiv, která se silně metabolizují pomocí CYP3A4, a že je nepravděpodobné, že významně naruší metabolickou clearance léčiv metabolizovaných pomocí CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Sloučenina (A) se inkubuje s lidskými jaterními mikrosomy se sloučeninami specifickými pro inhibici individuálního cytochromu P450s obvykle se účastnícího metabolismu léčiv. Použitými inhibitory jsou furafyllin (CYP1A2), methoxypsoralen (CYP2A6), orfenadrin (CYP2B6), sulfafenazol (CYP2C9), tranylcypromin (CYP2C19), chinidin (CYP2D6), troleandomycin (CYP3A4) a ketokonazol (CYP3A4). Významná inhibice se pozoruje pouze u inhibitorů CYP3A4, z nichž oba zcela inhibují biotransformaci sloučeniny (A). U lidí tedy sloučenina (A) může být substrátem pro CYP3A4.

Koeficient permeability (P_c) sloučeniny (A) se studuje na buněčném kultivačním systému Caco-2, což je in vitro model lidské střevní absorpce. Hodnoty P_c sloučeniny (A) při koncentraci 10, 30 a 100 pM (ca. 5, 15 respektive 50 pg/ml) jsou 94, 105 respektive 128 nm/sec. Hodnoty P_c některých modelových sloučenin, u nichž je biologická dostupnost u člověka známa, se rovněž stanoví ve stejném experimentu. Tyto sloučeniny zahrnují kyselinu salicylovou, acetaminofen, ibuprofen a propranolol, z nichž všechny mají $P_c > 200$ nm/s a jsou absorbovány alespoň z 90 %. Hodnoty P_c od 94 do 128 nm/s pro sloučeninu (A) naznačují, že sloučenina (A) má potenciál být u lidí dobře absorbována.

Příklad 5

Farmakokinetika a absolutní orální biologická dostupnost různých prostředků sloučeniny (A) u psů plemen bígl

Vyhodnotí se absolutní orální biologická dostupnost různých prostředků sloučeniny (A) u dospělých psů plemen bígl ($n = 4$). Sloučenina (A) se podá jako 10-minutová intravenózní (i.v.) infuze (0,5 mg/kg), pufrovaný orální roztok (2 mg/kg) a pufrovaná orální suspenze (1 mg/kg).

5.1 Uspořádání experimentu

Uspořádání experimentu ve studii je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1

Uspořádání experimentu

Perioda	Ošetření	Cesta podání	Dávka (mg/kg)	Prostředek	Počet psů
1	A	i.v.	0,5	Roztok ve 40 % propylenglykolu, 5 % ethanolu a 55 % fosfátového pufru (50 mM, pH 7,4)	4
2	B	orální	2	Roztok v 58 % propylenglykolu, 12 % ethanolu a 30 % fosfátového pufru (1 M, pH 8,0)	4
3	C	orální	2 ^a	Pufrovaná suspenze v 1 % přípravku Avicel® RC591 obsahujícím fosfátový pufr (2 M, pH 8,0) a kyselinu citrónovou (85 nM)	4
4	D	orální	1	n.a. ^d	n.a. ^d

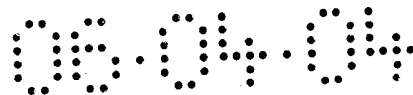
^a V důsledku toxicity byla tato dávka snížena na 1 mg/kg.

^b Ošetření 15 minut před podáním dávky pentagastrinem (6 mg/kg, intramuskulárně).

^c Tato léčba nebyla podána v důsledku nedostatku vyhodnotitelného prostředku.

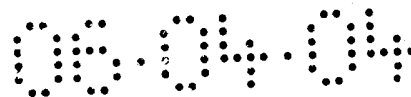
^d Nelze použít.

Uspořádání je jednodávkové, se čtyřmi ošetřeními, čtyřmi periodami, nerandomizované a překřížené. Sloučenina



(A) se podává čtyřem dospělým samcům psů plemene bigl jako 10 minutová intravenózní (i.v.) infuze (0,5 mg/kg), pufrovaný orální roztok (2 mg/kg) nebo pufrovaná orální suspenze (2 mg/kg). Pro i.v. podání se sloučenina (A) formuluje jako roztok (síla okolo 0,375 mg/ml) ve 40 % propylenglykolu, 5 % ethanolu a 55 % fosfátového pufru (50mM, pH = 7,4). Orální roztok sloučeniny (A) (síla okolo 1,5 mg/ml) se připraví v 58 % propylenglykolu, 12 % ethanolu a 30 % fosfátového pufru (1M, pH = 8,0) jako vehikulu. Pro orální suspenzi se sloučenina (A) suspenduje v 1% přípravku Avicel® RCS91, který obsahuje fosfátový pufr (2M) a kyselinu citrónovou (85mM). Po rekonstituci je hodnota pH pufrované suspenze okolo 8,0 a síla je přibližně 0,75 mg/ml. V důsledku kumulované toxicity se dávka orální suspenze plánovaná na třetí ošetřovací periodu sníží ze 2 mg/kg na 1 mg/kg. Dále se čtvrté ošetření nepodá v důsledku nedostatku hodnotitelného prostředku. Exkreční perioda mezi ošetřeními je alespoň 7 dní. Během 24 hodin po podání dávky se odebírají sériové vzorky krve a koncentrace sloučeniny (A) a sloučeniny (B) se určí pomocí stanovení LC/MS/MS s rozmezím standardní křivky od 2 do 500 ng/ml u obou analytů. Stanovení LC/MS/MS je stejné jako se použije v příkladu 1.

Analytické běhy sestávají ze vzorků standardních, vzorků pro kontrolu kvality (QC) a testovaných vzorků. Objem plasmy použitý pro analýzu je 0,2 ml a rozmezí standardní křivky je od 2 do 500 ng/ml u obou analytů, které definuje spodní hranici kvantifikace (LLQ) respektive horní hranici kvantifikace (ULQ). Pokud je předpovězená koncentrace testovaného vzorku nižší než nejnižší hranice standardu, hodnota předpovězené koncentrace se vyjádří jako <LLQ. Pokud je předpovězená koncentrace vyšší než nejvyšší



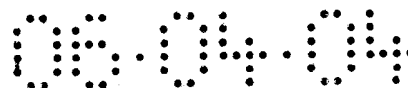
hranice standardu, výsledek této analýzy se vyjádří jako >ULQ a příslušný objem takového vzorku se nařadí plasmou prostou zkoušené látky a analyzuje se znovu.

5.2 Příprava zvířat, zacházení s nimi a podání dávky

Pro studii se vyberou čtyři dospělí samci psů s venózním přístupem pro podání léčiva a odběr krve. Psi se aklimatizují alespoň jeden týden před studií a umístí se do individuálních ocelových klecí. Zvířata se identifikují zvláštním číslem a visačkou připevněnou na klec. Psům se umožní volný přístup k pitné vodě a krmí se jednou denně standardní psí dietou, kromě noci (asi 12 hodin) před podáním dávky, kdy hladovějí, což pokračuje ještě 4 hodiny po podání dávky. Patnáct (15) minut před podáním pufrovaného orálního roztoku se psům podá pentagastrin (6 mg/kg, intramuskulárně). Ošetření pentagastrinem se použije pouze u té větve, kde se podává orální suspenze. Dávka podaná i.v. se aplikuje jako infuze s konstantní rychlostí po dobu 10 minut pomocí kalibrované infuzní pumpy. Dávky orálního roztoku a suspenze se podávají žaludeční sondou, přičemž žaludeční sonda se propláchně 20 ml vody.

5.3 Odběr vzorku a zacházení s ním

Před dávkou a 10 minut (pouze u i.v. podání, na konci infuze), 15 minut, 20 minut (pouze u i.v. podání), 30 minut a 45 minut a 1 hodinu, 1,5 hodiny, 2 hodiny, 4 hodiny, 6 hodin, 8 hodin, 12 hodin a 24 hodin po podání dávky se odeberou vzorky krve (3 ml). Vzorky krve se odeberou do zkumavek Vacutainer® obsahujících K₃-EDTA jako antikoagulans a obsah každé zkumavky se promísí opatrným obracením zkumavky. Vzorky krve se ihned poté umístí na



sekaný led. Plasma se získá během 30 minut po odběru odstředováním zkumavek při teplotě přibližně 4 °C a 2000 x g po dobu 5 minut. Vzorky plasmy se skladují při teplotě - 20 °C nebo nižší do doby analýzy koncentrací sloučeniny (A) a sloučeniny (B).

Na každý analytický běh analýzy sloučeniny (A) a sloučeniny (B) v plasmě se aplikují a priori kritéria pro přijetí. Předpovězené koncentrace alespoň tři čtvrtin všech kalibračních standardů budou v 15 % jejich jednotlivých nominálních koncentrací (20 % LLQ), alespoň jeden replikát nejnižší koncentrace ve standardní křivce bude ve 20 % jeho nominální koncentrace pro tuto hladinu ke kvalifikaci jako LLQ a předpovězené koncentrace alespoň tři čtvrtin všech vzorků pro kontrolu kvality (QC) budou v 15 % jejich jednotlivých nominálních koncentrací.

5.4 Farmakokinetická analýza

Vrchol plasmatické koncentrace (C_{MAX}) a čas k jeho dosažení (T_{MAX}) se zaznamenají přímo z experimentálních pozorování. Plocha pod křivkou plasmatické koncentrace v čase od času nula do času T (AUC(0-T)), kde T je čas poslední měřitelné koncentrace v plasmě, se vypočítá pomocí trapezoidálního pravidla (viz M. Gibaldi a kol., Pharmacokinetics, 2. vydání, New York, NY, Marcel Dekker, 445 až 91 982). T-HALF se nestanoví, protože se ve studii použije omezeného odběru vzorku v konečné fázi.

Data o střední hodnotě plasmatické koncentrace v čase pro sloučeninu (A) a sloučeninu (B) jsou uvedena v tabulce 2. Odpovídající grafické přehledy pro sloučeninu

(A) a sloučeninu (B) jsou zobrazeny na obr. 1 respektive obr. 2.

Tabulka 2 Střední hodnota (standardní odchylka) plasmatických koncentrací sloučeniny (A) a sloučeniny (B) u psů

Čas (h) ^a	Střední hodnota (SD) plasmatických koncentrací (ng/ml) ^b			
	Sloučenina (A)		Sloučenina (B)	
	i.v. ^c	Orální roztok ^d	i.v. ^c	Orální roztok ^d
Před dávkou	0	0	0	0
0,17	1120 (189)	--- ^e	0	--- ^e
0,25	152 (9,9)	251 (150)	0	4,1 (3,9)
0,33	73,0 (4,2)	--- ^e	3,8 (0,4)	--- ^e
0,5	38,2 (2,8)	335 (73,7)	2,3 (0,2)	21,3 (6,6)
0,75	28,6 (1,6)	141 (75,8)	1,4 (1,2)	27,2 (3,6)
1	24,7 (3,9)	74,1 (26,4)	0	23,8 (1,7)
1,5	20,1 (2,3)	n.s. ^f	0	n.s. ^f
2	17,4 (1,8)	35,5 (7,9)	0	8,4 (2,7)
4	14,5 (1,4)	21,8 (6,9)	0	2,8 (0,3)
6	12,6 (0,9)	17,2 (4,7)	0	0,8 (1,3)
8	12,6 (1,7)	17,6 (4,4)	0	0
12	9,5 (1,4)	12,8 (4,1)	0	0
24	5,7 (1,3)	7,5 (1,9)	0	0

^a Představuje nominální čas odběru. Má se za to, že drobné odchylky od nominálního času odběru nemají významný vliv na celkovou interpretaci výsledků.

^b Všechny koncentrace pro pufrovanou orální suspenzi jsou <LLQ (2 ng/ml) a nejsou v této tabulce uvedeny. Hodnoty <LLQ se považují za nulové pro výpočty střední hodnoty

(standardní odchylky). Pokud koncentrace u všech psů je v daném čase <LLQ, střední hodnota je uvedena jako 0.

^c n = 3. Časový profil plasmatické koncentrace u jednoho psa byla nekonzistentní s 10 minutovou i.v. infuzí, protože pozorovaná TMAX je 1,0 hodiny, tento pes se při výpočtu střední hodnoty pomine.

^d n = 3. Jeden pes krátce po podání dávky zvracel a při výpočtu střední hodnoty se tedy pomine.

^e Nebyl plánován odběr vzorku.

^f Vzorky nebyly omylem odebrány, má se za to, že tato odchylka nemá vliv na celkové závěry studie.

Střední hodnoty farmakokinetických parametrů sloučeniny (A) a sloučeniny (B) jsou uvedeny v tabulce 3 respektive v tabulce 4.

Tabulka 3 Střední hodnota (standardní odchylka) farmakokinetických parametrů sloučeniny (A) u psů

Parametry (jednotky)	i.v. ^a	Orální roztok ^b
C _{MAX} (ng/ml)	1120 (189)	365 (40,9)
T _{MAX} (h) ^c	0,17 (0,17, 0,17)	0,50 (0,25, 0,50)
AUC(0-T) (h.ng/nt) ^d	420 (36,8)	560 (159)

^a n = 3. Časový profil plasmatické koncentrace u jednoho psa byla nekonzistentní s 10 minutovou i.v. infuzí, protože pozorovaná TMAX je 1,0 hodiny, tento pes se považuje za nevyhodnotitelného při farmakokinetických analýzách.

^b n = 3. Jeden pes krátce po podání dávky zvracel a při farmakokinetických analýzách se považuje za nevyhodnotitelného.

^c Medián (minimum, maximum).

^d T = 24 hodin.

Tabulka 4 Střední hodnota (standardní odchylka)
farmakokinetických parametrů sloučeniny (B) u psů

Parametry (jednotky)	i.v. ^a	Orální roztok ^b
C _{MAX} (ng/ml)	3,8 (0,42)	27,2 (3,6)
T _{MAX} (h) ^c	0,17 (0,17, 0,17)	0,75 (0,75, 0,75)
AUC(0-T) (h.ng/nt) ^d	0,69 (0,15)	45,2 (4,7)

^a n = 3. Časový profil plasmatické koncentrace u jednoho psa byla nekonzistentní s 10 minutovou i.v. infuzí, protože pozorovaná T_{MAX} je 1,0 hodiny, tento pes se považuje za nevyhodnotitelného při farmakokinetických analýzách sloučeniny (A) a sloučeniny (B).

^b n = 3. Jeden pes krátce po podání dávky zvracel a při farmakokinetických analýzách sloučeniny (A) a sloučeniny (B) se považuje za nevyhodnotitelného.

^c Medián (minimum, maximum).

^d T = 24 hodin.

Profil průběhu koncentrace v čase u jednoho psa po i.v. podání byl inkonzistentní s 10 minutovou i.v. infuzí, protože pozorovaná T_{MAX} je 1,0 hodiny, tento pes se považuje za nevyhodnotitelného při farmakokinetických analýzách. Střední hodnota (standardní odchylka) [n = 3] hodnot C_{MAX} a AUC(0-T) po i.v. podání sloučeniny (A) jsou 1120 (189) ng/ml respektive 420 (36,8) h.ng/nt. Hodnota AUC získaná v této studii po i.v. podání je rozumně srovnatelná s hodnotami AUC pozorovanými v předchozí farmakokinetické studii i.v. podání (střední hodnota (standardní odchylka) 483 (34) h.ng/ml) po dávce 0,5 mg/kg u psů.

Po podání orálního pufovaného roztoku jeden pes krátce po podání dávky zvracel a při farmakokinetických analýzách se považuje za nevyhodnotitelného. Střední hodnota (standardní odchylka) [$n = 3$] hodnot CMAX a AUC(0-T) po podání pufovaného orálního roztoku sloučeniny (A) jsou 365 (40,9) ng/ml respektive 560 (159) h.ng/ml. Střední hodnota AUC získaná v této studii po orálním roztoku je přibližně dvakrát větší ve srovnání se střední hodnotou AUC normalizované na dávku (257 h.ng/ml) získanou při jednodávkové studii toxicity u psů. Ačkoliv orální formulace u obou studií je identická, celkový objem orálního roztoku podaného v současné studii je okolo 1,3 ml/kg, zatímco celkový objem v toxikologické studii byl 0,4 ml/kg. Miliekvivalenty pufru dodaného v současné studii jsou 3- až 5-krát vyšší než miliekvivalenty podané v toxikologické studii, což mohlo navodit lepší neutralizaci žaludečního pH v této studii. Sloučenina (A) je léčivo labilní v kyselinách, vyšší expozice po orálním podání v současné studii ve srovnání s toxikologickou studii tedy pravděpodobně souvisí s lepší ochranou před degradací žaludeční kyselinou. U oněch dvou psů, kteří poskytli parametry farmakokinetických dat po podání jak i.v., tak dávky orálního roztoku, je absolutní orální biologická dostupnost 48,3 respektive 30,6 % (střední hodnota = 39,5 %).

Hodnoty CMAX a AUC(0-T) pro sloučeninu (B) ukazuje, že psi jsou vystaveni sloučenině (B) po podání dávky i.v. nebo dávky orálního roztoku, zvířata nejsou vystavena sloučenině (B) po podání orální suspenze. Systémová expozice sloučenině (B) po orálním podání je výrazně vyšší než po podání i.v.

Tyto výsledky ukazují, že u dvou psů, kteří poskytli parametry farmakokinetických dat po podání jak i.v., tak dávky orálního roztoku, je absolutní orální biologická dostupnost 48,3 respektive 30,6 % (střední hodnota = 39,5 %).

Příklad 6

Kapalný orální prostředek farmaceuticky přijatelného pufru neutralizujícího kyselinu

Pufry se formulují v následujícím složení:

	Složení pufru č. 1	Složení pufru č. 2
Složka	Množství (g)	Množství (g)
Hydrogenfosforečnan sodný, dle USP	4,258	5,688
Dihydrát citrátu sodného, dle USP	2,941	2,942
Bezvodá kyselina citrónová, dle USP	0,232	0,256
Sacharóza, NF (volitelné)	15,00	15,00
Třešňová příchuť (volitelné)	0,075	0,075
Celkem	22,5	24,0

Pufr se konstituuje 140 ml vody k získání 150 ml kapalné orální dávkové formy. Kapalná orální dávková forma má pH $7,43 \pm 0,07$ (6 měření). Průměrná kyseliny neutralizující kapacita 5 kapalných orálních dávkových forem je

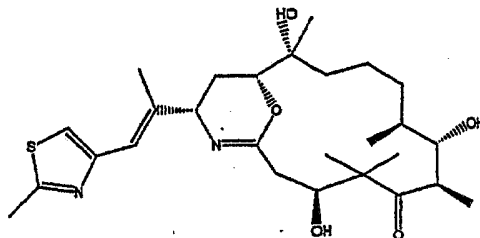
49,7 (standardní odchylka 0,17, relativní standardní odchylka 0,34 %).

Příklad 7

Stabilita kapalného prostředku sloučeniny (A)

Stabilita sloučeniny (A) ve směsi 80:20 propylenglykol:ethanol se vyhodnotí rekonstitucí 25 mg sloučeniny (A) pomocí směsi 80:20 propylenglykol:ethanol k získání kapalné orální dávkové formy v koncentracích 2,5 mg/ml až 12,5 mg/ml. Výsledná kapalná orální dávková forma se potí skladuje až 20 hodin při teplotě místnosti (20 až 25 °C) a při světle místnosti a při snížené teplotě (2 až 8 °C).

Od počátečního stavu se nepozorují žádné změny ve vzhledu kapalné orální dávkové formy při žádné ze skladovacích podmínek. Po skladování při teplotě místnosti a světle místnosti po dobu 20 hodin se pozoruje zvýšení celkových nečistot/produktů degradace a snížená potence. Po skladování při snížené teplotě po dobu 20 hodin se pozoruje lehké zvýšení celkových nečistot/produktů degradace. Změna celkových nečistot se přisuzuje zvýšení oxazinové nečistoty/produktu degradace, jehož struktura je zobrazena dále:



Vzorky se analyzují pomocí HPLC s velikostí částic 75 mm x 4,6 mm i.d., 3,5 mm, sloupcem Waters Symmetry Shield RP8 a s UV detekcí při 240 nm. Použijí se injekce 10 ml objemu, sloupec se udržuje při teplotě místnosti a rychlost průtoku je 1 ml/minutu. Čas analýzy je 1 hodina a vzorky se eluují pomocí gradientové eluce s mobilní fází vody (0,05 % kyseliny octové) (mobilní fáze A) a s mobilní fází acetonitrilu (0,05 % kyseliny octové). Profil eluce je popsán v tabulce uvedené dále.

Čas (minuty)	Složení mobilní fáze		Profil gradientu
	% A	% B	
0	90	10	Isochratický
3	90	10	Isochratický
43	40	60	Lineární
45	40	60	Isochratický
50	90	10	Lineární
60	90	10	Isochratický

Tyto výsledky ukazují, že kapalná orální dávková forma, v koncentracích 2,5 mg/ml až 12,5 mg/ml, může být skladována při teplotě místnosti až po dobu 6 hodin a za snížené teploty po dobu až 20 hodin.

Příklad 8

Syntéza sloučeniny (A)

[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-

-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

Sloučenina 1: (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-azido-12,13-epoxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-7-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-16-heptadecenoová kyselina.

Roztok epothionu B (0,35 g, 0,69 mmol) v tetrahydrofuranu zbaveném plynu (4,5, 10 ml) se zpracuje s katalytickým množstvím (80 mg, 69 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladiem (0) a suspenze se míchá při teplotě 25 °C, pod atmosférou argonu po dobu 30 minut. Výsledný jasně žlutý, homogenní roztok se zpracuje celý najednou s roztokem azidu sodného (54 mg, 0,83 mmol) ve vodě zbavené plynu (2,2 ml). Reakční směs se zahřívá na teplotu 45 °C po dobu 1 hodiny, naředí se vodou (5 ml) a extrahuje se ethylacetátem (4 x 7 ml). Organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (15 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří ve vakuu. Odparek se vyčistíbleskovou chromatografií (SiO₂, 3,0 x 15 cm, 95:5,0:0,5 CHCl₃-MeOH-AcOH) k získání sloučeniny 1 (0,23 g, 61 %) jako bezbarvého oleje. MS (ESI⁺): 551 (M+H)⁺; MS(ESI⁻): 549 (M-H)⁻.

Sloučenina 1: (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-amino-12,13-epoxy-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-7-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-16-heptadecenoová kyselina.

Roztok sloučeniny 1 (0,23 g, 0,42 mmol) v tetrahydrofuranu (4,0 ml) se zpracuje s vodou (23 ml, 1,25 mmol) a trifenylfosfinem na polymerovém nosiči (Aldrich, polystyren zesítěný pomocí 2 % DVB, 0,28 g, 0,84 mmol) při teplotě 25 °C. Výsledná suspenze se míchá při teplotě 25 °C

pod atmosférou argonu (32 h), zfiltruje se přes podložku z rozsivkové zeminy a odpaří se ve vakuu. Odparek se vyčistí bleskovou chromatografií (SiO_2 , 3,0 x 15 cm, 95:5,0:0,5 až 90:10:10 CHCl_3 -MeOH-AcOH gradientová eluce) k získání sloučeniny 2 (96 mg, 44 %) jako bezbarvého oleje. MS (ESI⁺): 525,2 (M+H)⁺; MS (ESI⁻): 523,4 (M-H)⁻.

Alternativně se do baňky s kulatým dnem s obsahem sloučeniny 1 (0,26 g, 0,47 mmol) a PtO_2 (0,13 g, 50 % hmotnostních) přidá absolutní ethanol pod atmosférou argonu.

Výsledná černá směs se míchá pod atmosférou vody po dobu 10 hodin, načež se systém probublá dusíkem a přidá se další díl PtO_2 (65 mg, 25 % hmotnostních). Ještě jednou se reakční směs míchá pod příkrovem vody po dobu 10 hodin. Systém se poté probublá dusíkem a reakční směs se zfiltruje přes podložku z rozsivkové zeminy, přičemž se eluuje CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí jak je popsáno výše k získání sloučeniny 2 (0,19 g, 75 %).

Alternativně se sloučenina 1 (20 mg, 36 mmol) v tetrahydrofuranu (0,4 ml) zpracuje s trifenylyfosfinem (19 mg, 73 mmol) pod atmosférou argonu. Reakční směs se ohřeje na teplotu 45 °C, míchá se 14 hodin a ochladí se na teplotu 25 °C. Výsledný iminofosforan se zpracuje hydroxidem amonným (28%, 0,1 ml) a ještě jednou se reakční směs ohřeje na teplotu 45 °C. Po 4 hodinách se těkavé složky odpaří ve vakuu a odparek se vyčistí jak je popsáno výše k získání sloučeniny 2 (13 mg, 70 %).

Sloučenina A: [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-

-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion

Roztok sloučeniny 2 (0,33 g, 0,63 mmol) v dimethylformamidu zbaveném plynu (250 ml) se zpracuje s tuhým NaHCO_3 (0,42 g, 5,0 mmol) a difenylfosforylazidem (0,54 ml, 2,5 mmol) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu. Výsledná suspenze se míchá při teplotě 4 °C po dobu 24 hodin, naředí se fosfátovým pufrem (250 ml, pH = 7) o teplotě 0 °C a extrahuje se ethyl-acetátem (5 x 100 ml). Organické extrakty se promyjí 10% vodným roztokem LiCl (2 x 125 ml), vysuší (síran sodný) a odpaří ve vakuu. Odparek se napřed vyčistí bleskovou chromatografií (SiO_2 , 2,0 x 10 cm, 2 až 5 % MeOH-CHCl_3 gradientová eluce) a poté se znovu vyčistí pomocí Chromatotronu (2 mm SiO_2 , GF rotor, 2 až 5% MeOH-CHCl_3 gradientová eluce) k získání sloučeniny pojmenované v záhlaví (0,13 g, 40 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) * 6,98 (s, 1 H), 6,71 (d, 1H, NH, J = 8,1 Hz), 6,56 (s, 1 H), 4,69 - 4,62 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H, J 5,6, 6,0 Hz), 2,71 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 2,43 (dd, 1H, J = 9,0, 14,5 Hz), 3,34 (dd, 1H, J = 3,0, 14,5 Hz), 2,14 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,41 (řada multipletů, 7H), 1,35 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,14 (s, 3H), 1,00 (d, 3H, J = 6,8 Hz);

MS (ESI^+): 507,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; MS (ESI^-): 505,4 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Příklad 9

Farmakokinetika sloučeniny A orálně podávané pacientům s rakovinou

Pacientům s pokročilými malignitami se podává sloučenina A týdně jako 30 minutová infuze (kúra = 3 intravenózní týdenní podání). Pacienti dostanou dávky 1, 2,5, 5, 10, 20, 25 nebo 30 mg/m². Začne se s dávkovou hladinou 20 mg/m², jedna orální dávka sloučeniny A se podá v den 6 ve vehikulu 80 % propylenglykolu a 20 % ethanolu (objem/objem), načež následuje podání citrátového/fosfátového pufru (22,5 g) před kúrou 1 k vyhodnocení absolutní biologické dostupnosti sloučeniny A. Dávka orální sloučeniny A podané v den 6 odpovídá dávce i.v. sloučeniny A podané v den 1. Sériové vzorky plasmy se získají v den 6 a den 1 kúry k vyhodnocení farmakokinetiky pomocí LC/MS/MS. Stanovení LC/MS/MS je stejné jako v příkladu 1.

Sloučenina A pro orální podání, 25 mg/sklenička, se dodává jako "léčivo v lahvičce." Vehikulum (pufr) pro konstituci sloučeniny A, 25 mg/skleničku, je směs 80 % propylenglykolu a 20 % ethanolu (objem/objem). Směs propylenglykol/ethanol se připraví smísením 80 dílů objemových propylenglykolu a 20 dílů objemových ethanolu ve vhodné nádobě a jemným otáčením nádoby až je roztok zcela promíchán.

Citrátový/fosfátový pufr pro orální podání sloučeniny A se dodává v oddělené lahvičce. Pufr pro použití se sloučeninou A se konstituuje vodou pro injekci (WFI).

Sloučenina A se připraví pro podání pacientům

pomocí vhodné stříkačky k injikování 2,5, 5 nebo 10 ml směsi propylenglykol/ethanol do skleničky o objemu 20 krychlových centimetrů obsahující 25 mg/skleničku sloučeniny A k získání koncentrací 10, 5 nebo 2,5 mg/ml, v závislosti na dávce, která má být pacientovi podána. Stříkačka se vyjme a skleničkou se 10 sekund silně třepe. Sklenička se umístí do sonikační lázně a sonikuje se dokud se roztok nevyčechá. Skleničky se sdruží podle dávky.

Pufr pro podání se sloučeninou (A) se dodává v lahvičkách z čirého skla o objemu 237 ml a konstituuje se vodou pro injekci (WFI). Uzávěr s ochranou před otevřením dětmi se z lahvičky pufru sejme a přidá se okolo 140 ml vody pro injekce (WFI). Lahvičkou se silně třepe nebo se sonikuje za přerušovaného třepání až se získá čirý roztok.

Po orálním podání v den 6 se do zkumavek Becton Vacutainer s K₃EDTA jako antikoagulanciem (levandulově zbarvený vršek) odebere 7 ml krve podle následujícího plánu (vyjádřen jako hodiny:minuty od počátku orálního podání): před dávkou, 00:15, 00:30, 00:45, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 6:00, 8:00, 24:00, 48:00 a 72:00. Po i.v. podání v den 1 se do zkumavek Becton Vacutainer s K₃EDTA jako antikoagulanciem (levandulově zbarvený vršek) odebere 7 ml krve podle následujícího plánu (vyjádřen jako hodiny:minuty od počátku i.v. infuze): před dávkou, 00:15, 00:30 (konec infuze), 00:45, 1:00, 1:30, 2:00, 3:00, 4:00, 6:00, 8:00, 24:00, 48:00 a 72:00.

Ihned po odběru krve se zkumavky Vacutainer několikrát obrátí k zajištění promísení s antikoagulanciem a poté se ihned vloží na drcený led. Do 30 minut po odběru se vzorky 5 minut odstředí při přibližně 2000 x g a

teplotě 0 až 5 °C. Plasma se poté přenese do oddělených předem označených šroubovacím uzávěrem vybavených polypropylenových zkumavek a skladuje se při teplotě -70 °C do doby biologické analýzy. Plasmatické koncentrace sloučeniny (A) se analyzují pomocí stanovení LC/MS/MS jak je popsáno v příkladu 1.

Data plasmatické koncentrace v čase se analyzují pomocí nekompartmentových metod. Farmakokinetické parametry určené pro sloučeninu (A) zahrnují maximální pozorovanou plasmatickou koncentraci (C_{max}), čas k dosažení C_{max} (T_{max}), plochu pod křivkou průběhu koncentrace v čase od času nula do času posledního odběru vzorku $T(AUC(0-T))$.

Celkem 18 pacientů dostalo orální sloučeninu (A) jako roztok v den 6 a intravenózně v den 1. Souhrn farmakokinetických výsledků u těchto pacientů je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5

Souhrn farmakokinetiky u pacientů, jimž byla podána
sloučenina (A) orálně a intravenózně

Dávka (mg/m ²)	20		25		30	
N	3		11		4	
Cesta	i.v.	Orálně	i.v.	Orálně	i.v.	Orálně
Prostředek	i.v.	Roztok pro orální podání	i.v.	Roztok pro orální podání	i.v.	Roztok pro orální podání
C _{MAX} ^a (ng/ml)	251 (108)	142 (106)	447 (189)	180 (110)	711 (530)	274 (104)
T _{MAX} ^b (h)	0,25 (0,25, 0,25)	1,0 (0,25, 0,25)	0,50 (0,25, 0,50)	0,50 (0,25, 3,00)	0,50 (0,25, 0,50)	0,50 (0,25, 0,75)
AUC(0-T) ^{a,c} h.ng/ml)	796 (587)	404 (381)	848 (284)	533 (284)	1155 (292)	708 (291)
% F ^a	NA	43,5 (16,1)	NA	55,6 (18,4)	NA	62,2 (25,1)

^a Střední hodnota (standardní odchylka)

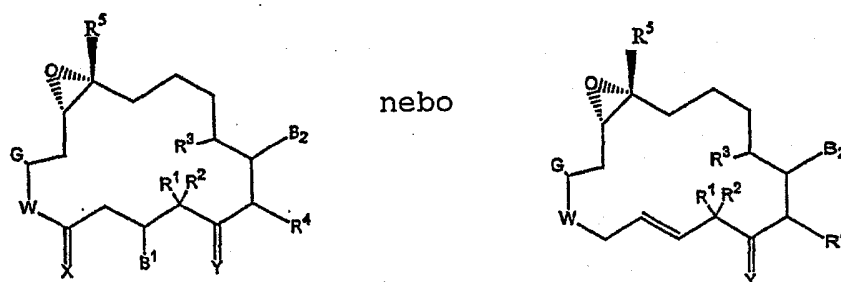
^b Mediám (min., max.)

^c Představuje AUC(0-T)

Ztělesnění tohoto vynálezu popsaná výše jsou určena jako pouze příkladná, přičemž odborník v oboru zjistí nebo bude schopen zjistit pomocí pouhých rutinních experimentů četné ekvivalenty specifických sloučenin, materiálů a postupů. U všech takových ekvivalentů se má za to, že spadají do rozsahu tohoto vynálezu a jsou zahrnuty následujícími patentovými nároky.

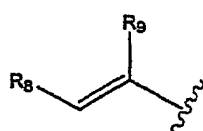
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití jednoho nebo více epothilonů obecného vzorce

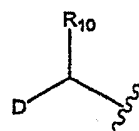


ve kterých

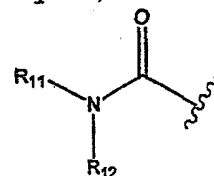
G je zvolen ze skupiny sestávající z alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



(a)



(b)



(c)

W je atom kyslíku nebo skupina NR_{16} ;

X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku, R_{18} ,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu vodíku a atomu vodíku, atomu vodíku a skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} a skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku a skupiny NOR_{25} , atomu vodíku a skupiny $\text{HNR}_{26}\text{R}_{27}$, skupiny $\text{NHNR}_{28}\text{R}_{29}$, atomu vodíku a skupiny $\text{NHNR}_{30}\text{R}_{31}$ a skupiny CHR_{32} , kde "skupina OR_{23} a skupina OR_{23} " může být cyklickým ketalem;

B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny $OCOR_{34}$, skupiny $CONR_{35}R_{36}$, skupiny $NR_{37}R_{38}$ a skupiny $NR_{39}CONR_{40}R_{41}$;

D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny $NR_{42}R_{43}$ a heterocykloskupiny;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkylu;

R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny a substituované heterocykloskupiny;

R_{17} , R_{18} , R_{22} a R_{23} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu a substituovaného alkylu;

R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{28} , R_{30} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{39} , R_{40} , R_{41} , R_{42} , R_{51} , R_{52} , R_{53} a R_{61} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu a substituovaného arylu,

R_{12} , R_{16} , R_{27} , R_{29} , R_{31} , R_{38} a R_{43} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, substituovaného arylu, cyklo-alkylu, heterocykloskupiny, skupiny $R_{51}C=O$, skupiny $R_{52}OC=O$, skupiny $R_{53}SO_2$, hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, hydrátu, klathrátu nebo prekursoru léčiva a jednoho nebo více

farmaceuticky přijatelných kyseliny neutralizujících pufrů pro výrobu farmaceutického prostředku pro zvyšování biologické dostupnosti orálně podávaných epothilonů.

2. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro současné dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru s epothilonem.

3. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru před dodáním epothilonu.

4. Použití podle nároku 3 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru ne více než asi 1 hodinu před dodáním epothilonu.

5. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru po dodání epothilonu.

6. Použití podle nároku 5 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru pro dodání ne více než asi 1 hodinu po epothilonu.

7. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru pro dodání před a po epothilonu.

8. Použití podle nároku 7 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného

kyseliny neutralizujícího pufru pro dodání ne více než asi 1 hodinu před a ne více než asi 1 hodinu po dodání epothilonu.

9. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru v množství dostačujícím k dodání alespoň okolo 20 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyseliny.

10. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru jako vodného roztoku, který má hodnotu pH od asi 5 do asi 9.

11. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě pro dodávání farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru jako vodného roztoku, který obsahuje bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát citrátu sodného a bezvodou kyselinu citrónovou.

12. Použití podle nároku 11 pro výrobu farmaceutického prostředku, kde pH vodného roztoku je okolo 7.

13. Použití podle nároku 1, kde biologická dostupnost jednoho nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, hydrátu, klathrátu nebo prekursoru léčiva je alespoň 20 %.

14. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro dodávání jednoho nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekursoru léčiva ve formě roztoku

v propylenglykolu a ethanolu, kde poměr propylenglykolu k ethanolu je přibližně 80:20.

15. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro denní dodávání jednoho nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekursoru léčiva v množství od asi 0,05 do asi 200 mg/kg.

16. Použití podle nároku 15 pro výrobu farmaceutického prostředku pro dodávání jednoho nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekursoru léčiva v asi 2 až 4 dělených dávkách.

17. Použití podle nároku 1, kde epothilonem je
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-
-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]heptadekan-
-5,9-dion.

18. Použití podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro

a) orální podávání vodného roztoku farmaceuticky přijatelného kyseliny neutralizujícího pufru, který obsahuje bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát citrátu sodného a bezvodou kyselinu citrónovou,

b) orální dodávání jednoho nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, klathrátu, hydrátu nebo prekursoru léčiva jako roztoku v propylenglykolu a

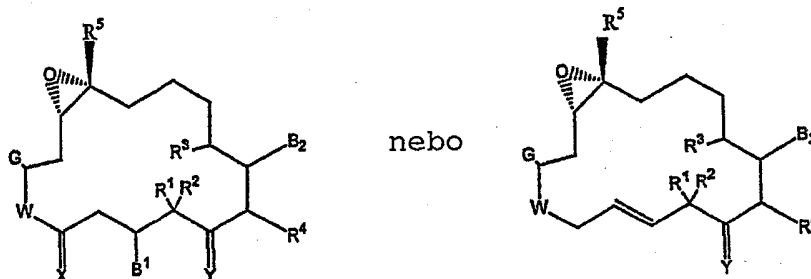
c) orální dodávání vodného roztoku farmaceuticky přijatelného

kyseliny neutralizujícího pufru, který obsahuje bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, dihydrát citrátu sodného a bezvodou kyselinu citrónovou.

19. Použití podle nároku 1, kde epothilonem je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion.

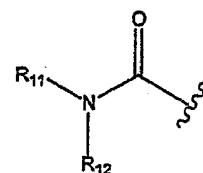
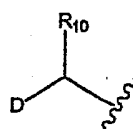
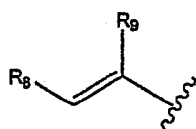
20. Kit pro použití při způsobu zvyšování biologické dostupnosti orálně podávaných epothilonů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

(i) první složku obsahující jeden nebo více epothilonů obecného vzorce



ve kterých

G je zvolen ze skupiny sestávající z alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



W je atom kyslíku nebo skupina NR₁₆;

- 82a -

X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku a R_{18} ,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku,

atomu vodíku, atomu vodíku, atomu vodíku, skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku, skupiny NOR_{25} , atomu vodíku, skupiny $HNR_{26}R_{27}$, skupiny $NHNR_{28}R_{29}$, atomu vodíku, skupiny $NHNR_{30}R_{31}$ nebo skupiny CHR_{32} , kde skupina OR_{23} , OR_{23} může být cyklický ketal;

B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny $OCOR_{34}$, skupiny $CONR_{35}R_{36}$, skupiny $NR_{37}R_{38}$, skupiny $NR_{39}CONR_{40}R_{41}$;

D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny $NR_{42}R_{43}$ nebo heterocykloskupiny;

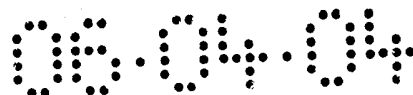
R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkyly;

R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, cykloalkyly, heterocykloskupiny nebo substituované heterocykloskupiny;

R_{17} , R_{18} , R_{22} a R_{23} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly nebo substituovaného alkyly;

R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{28} , R_{30} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{39} , R_{40} , R_{41} , R_{42} , R_{51} , R_{52} , R_{53} a R_{61} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substituovaného alkyly, arylu nebo substituovaného arylu,

R_{12} , R_{16} , R_{27} , R_{29} , R_{31} , R_{38} a R_{43} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substitu-



ovaného alkylu, substituovaného arylu, cyklo-alkylu, heterocykloskupiny, skupiny $R_{51}C=O$, skupiny $R_{52}OC=O$, skupiny $R_{53}SO_2$, hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, solvátu, hydrátu, klathrátu nebo prekursoru léčiva a

(ii) druhou složku obsahující farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr,

kde první a druhá složka jsou poskytnuty jako orální dávkové formy nebo jako farmaceutický prostředek, který lze rekonstituovat pomocí rozpouštědla k získání kapalně orální dávky.

21. Kit podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna z první nebo druhé složky je poskytnuta jako tuhá orální dávková forma.

22. Kit podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna z první nebo druhé složky je bezvodá.

23. Kit podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna z první nebo druhé složky je poskytnuta jako farmaceutický prostředek, který lze rekonstituovat pomocí rozpouštědla k získání kapalně orální dávkové formy.

24. Kit podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna z první nebo druhé složky je poskytnuta jako tableta.

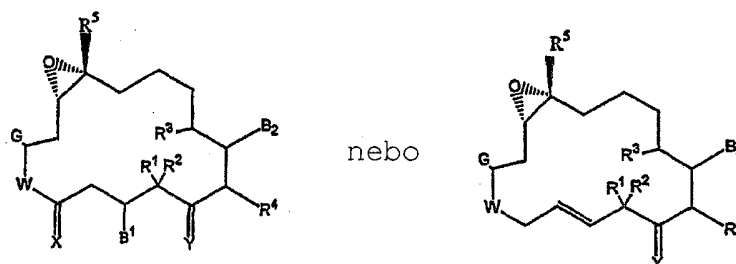
25. Kit podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna z první nebo druhé složky je bezvodá.

26. Kit podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje rozpouštědla pro rekonstituci první nebo druhé složky.

27. Kit podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlem pro rekonstituci první nebo druhé složky je směs propylenglykolu a ethanolu.

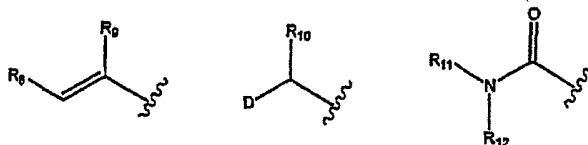
28. Farmaceutický prostředek vhodný pro orální podání savci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

(i) jeden nebo více epothilonů obecných vzorců



ve kterých

G je zvolen ze skupiny sestávající z alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



W je atom kyslíku nebo skupina NR_{16} ;

- X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku, R_{18} ,
- Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu vodíku, atomu vodíku, atomu vodíku, skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku, skupiny NOR_{25} , atomu vodíku, skupiny $\text{HNR}_{26}\text{R}_{27}$, skupiny $\text{NHNR}_{28}\text{R}_{29}$, atomu vodíku, skupiny $\text{NHNR}_{30}\text{R}_{31}$ nebo skupiny CHR_{32} , kde skupina OR_{23} , OR_{23} může být cyklický ketal;
- B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny OCOR_{34} , skupiny $\text{OCONR}_{35}\text{R}_{36}$, skupiny $\text{NR}_{37}\text{R}_{38}$, skupiny $\text{NR}_{39}\text{CONR}_{40}\text{R}_{41}$;
- D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny $\text{NR}_{42}\text{R}_{43}$ nebo heterocykloskupiny;
- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkyly;
- R_8 , R_9 , R_{10} a R_{11} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny nebo substituované heterocykloskupiny;
- R_{17} , R_{18} , R_{22} a R_{23} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly nebo substituovaného alkyly;
- R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{28} , R_{30} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{39} , R_{40} , R_{41} , R_{42} , R_{51} , R_{52} , R_{53} a R_{61} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substitu-

ovaného alkylu, arylu nebo substituovaného arylu,

R₁₂, R₁₆, R₂₇, R₂₉, R₃₁, R₃₈ a R₄₃ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny, skupiny R₅₁C=O, skupiny R₅₂OC=O, skupiny R₅₃SO₂, hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekurzor léčiva a

(ii) tuhý farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr v množství dostačujícím ke snížení rozkladu jednoho nebo více epothilonů nebo

jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekurzor léčiva, když se farmaceutický prostředek rekonstituuje pomocí rozpouštědla k získání kapalné orální dávkové formy.

29. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr poskytuje kapalnou orální dávkovou formu, která má hodnotu pH od asi 5 do asi 9.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr je přítomen v množství dostačujícím k dodání alespoň okolo 20 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyseliny.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, v y z n a -



č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelným kyseliny neutralizujícím pufrům je pufr hydrogenfosforečnan sodný-kyselina citrónová-citrát.

32. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, v y z n a-
č u j í c í s e t í m, že jeden nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekurzor léčiva se podá v celkovém množství od asi 0,05 do asi 200 mg/kg za den.

33. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, v y z n a-
č u j í c í s e t í m, že epothilonem je [1S-[1R*,3R*(E), 7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion.

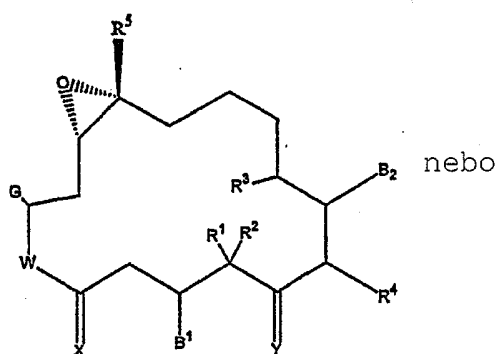
34. Kit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceutický prostředek podle nároku 28 a rozpouštědlo pro rekonstituci farmaceutického prostředku k poskytnutí orální dávkové formy.

35. Kit podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo obsahuje propylenglykol, ethanolu a fosfátový pufr (1M, pH 8).

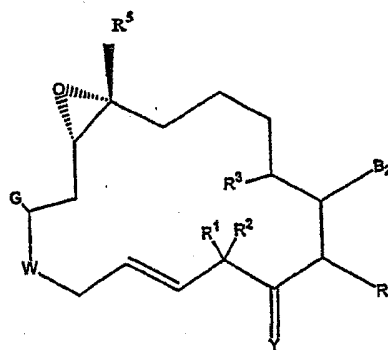
36. Kit podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr propylenglykol:ethanol:fosfátový pufr je asi 58:12:30.

37. Kapalná orální dávková forma vhodný pro orální podání savci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

(i) jeden nebo více epothilonů obecných vzorců

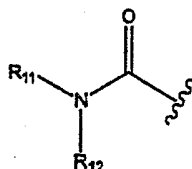
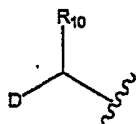
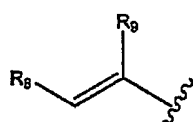


nebo



ve kterých

G je zvolen ze skupiny sestávající z alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



W je atom kyslíku nebo skupina NR_{16} ;

X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku, R_{18} ,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu vodíku, atomu vodíku, atomu vodíku, skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku, skupiny NOR_{25} , atomu vodíku, skupiny $HNR_{26}R_{27}$, skupiny $NHNR_{28}R_{29}$, atomu vodíku, skupiny $NHNR_{30}R_{31}$ nebo skupiny CHR_{32} , kde skupina OR_{23} , OR_{23} může být cyklický ketal;

B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny $OCOR_{34}$, skupiny $CONR_{35}R_{36}$, skupiny $NR_{37}R_{38}$, skupiny $NR_{39}CONR_{40}R_{41}$;

D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny $\text{NR}_{42}\text{R}_{43}$ nebo heterocykloskupiny;

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ a R_5 jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkylu;

$\text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}$ a R_{11} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny nebo substituované heterocykloskupiny;

$\text{R}_{17}, \text{R}_{18}, \text{R}_{22}$ a R_{23} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu nebo substituovaného alkylu;

$\text{R}_{24}, \text{R}_{25}, \text{R}_{26}, \text{R}_{28}, \text{R}_{30}, \text{R}_{32}, \text{R}_{33}, \text{R}_{34}, \text{R}_{35}, \text{R}_{36}, \text{R}_{37}, \text{R}_{39}, \text{R}_{40}, \text{R}_{41}, \text{R}_{42}, \text{R}_{51}, \text{R}_{52}, \text{R}_{53}$ a R_{61} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, arylu nebo substituovaného arylu,

$\text{R}_{12}, \text{R}_{16}, \text{R}_{27}, \text{R}_{29}, \text{R}_{31}, \text{R}_{38}$ a R_{43} jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu, substituovaného alkylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny, skupiny $\text{R}_{51}\text{C}=\text{O}$, skupiny $\text{R}_{52}\text{OC}=\text{O}$, skupiny R_{53}SO_2 , hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekurzor léčiva a

(ii) farmaceuticky přijatelný kapalný nosič.

38. Kapalná orální dávková forma podle nároku 37, v y-

z n a č u j í c í s e t í m, že epothilonem je
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-
-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-
-5,9-dion.

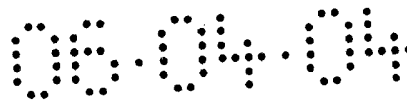
39. Kapalná orální dávková forma podle nároku 37, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje
farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr
v množství dostačujícím ke snížení rozkladu jednoho nebo
více epothilonů nebo jejich farmaceuticky přijatelných
solí, solvátů, hydrátů, klathrátů nebo prekursorů léčiva ve
srovnání s farmaceutickým prostředkem bez pufru.

40. Kapalná orální dávková forma podle nároku 39, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že pH kapalné orální dávkové
formy je od asi 5 do asi 9.

41. Kapalná orální dávková forma podle nároku 39, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že pufr je přítomen
v množství dostačujícím k poskytnutí alespoň 20 mili-
ekvivalentů kapacity neutralizující kyseliny.

42. Kapalná orální dávková forma podle nároku 37, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlem je
propylenglykol, ethanol a voda pufrovaná pomocí fosfátového
pufru na pH okolo 8.

43. Kapalná orální dávková forma podle nároku 42, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že propylenglykol, ethanol a
voda pufrovaná pomocí fosfátového pufru jsou přítomny
v poměru asi 58:12:30.



44. Kapalná orální dávková forma podle nároku 42, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že epothilonem je
[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-
-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-
-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo[14.1.0]-heptadekan-
-5,9-dion.

45. Kapalná orální dávková forma podle nároku 37, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že jeden nebo více
epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
hydrát, klathrát nebo prekursor léčiva je přítomen v
množství od asi 0,05 do asi 200 mg.

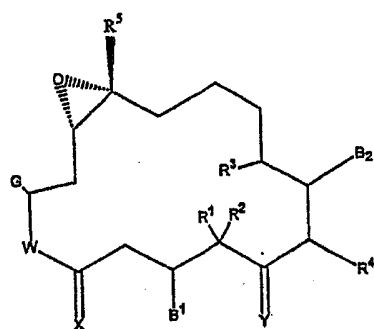
46. Kapalná orální dávková forma podle nároku 39, v y-
z n a č u j í c í s e t í m, že pufrem je pufr
hydrogenfosforečnan-kyselina citrónová-citrát.

47. Produkt výroby, v y z n a č u j í c í s e t í m, že
zahrnuje:

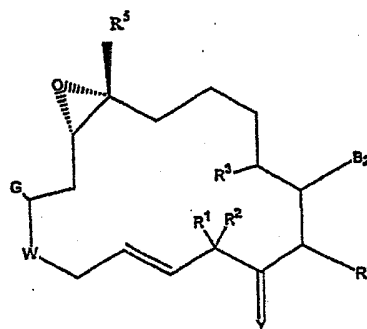
- a) uzavíratelnou nádobu k uchovávání kapalného nebo tuhého
farmaceutika,
- b) jeden nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky
přijatelnou sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekursor
léčiva a
- c) farmaceuticky přijatelný nosič vhodný k podání
epothilonu orálně.

48. Disperzibilní pufrovaná tableta, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že zahrnuje:

- (i) jeden nebo více epothilonů obecných vzorců

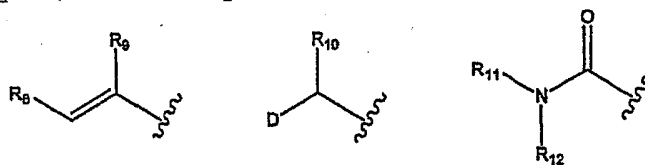


nebo



ve kterých

G je zvolen ze skupiny sestávající z alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, heterocykloskupiny,



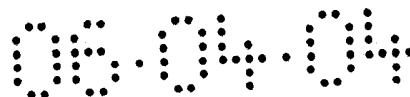
W je atom kyslíku nebo skupina NR_{16} ;

X je atom kyslíku, atom síry, skupina CHR_{17} , nebo atom vodíku, R_{18} ,

Y je zvolen ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu vodíku, atomu vodíku, atomu vodíku, skupiny OR_{22} , skupiny OR_{23} , skupiny NOR_{24} , atomu vodíku, skupiny NOR_{25} , atomu vodíku, skupiny $HNR_{26}R_{27}$, skupiny $NHNR_{28}R_{29}$, atomu vodíku, skupiny $NHNR_{30}R_{31}$ nebo skupiny CHR_{32} , kde skupina OR_{23} , OR_{23} může být cyklický ketal;

B_1 a B_2 jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, skupiny OR_{33} , skupiny $OCOR_{34}$, skupiny $CONR_{35}R_{36}$, skupiny $NR_{37}R_{38}$, skupiny $NR_{39}CONR_{40}R_{41}$;

D je zvolen ze skupiny sestávající ze skupiny



NR₄₂R₄₃ nebo heterocykloskupiny;

R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ jsou zvoleny z atomu vodíku a nižšího alkyly;

R₈, R₉, R₁₀ a R₁₁ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substituovaného alkyly, arylu, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny nebo substituované heterocykloskupiny;

R₁₇, R₁₈, R₂₂ a R₂₃ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly nebo substituovaného alkyly;

R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₈, R₃₀, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₅₁, R₅₂, R₅₃ a R₆₁ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substituovaného alkyly, arylu nebo substituovaného arylu,

R₁₂, R₁₆, R₂₇, R₂₉, R₃₁, R₃₈ a R₄₃ jsou zvoleny ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkyly, substituovaného alkyly, substituovaného arylu, cykloalkylu, heterocykloskupiny, skupiny R₅₁C=O, skupiny R₅₂OC=O, skupiny R₅₃SO₂, hydroxyskupiny a O-alkylu nebo substituovaného O-alkylu;

nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekursor léčiva a

(ii) pufrové složky, které jsou vhodné k neutralizaci žaludečních kapalin po dobu dostačující k absorpci uvedeného epothilonu.



49. Kit podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že první a druhá složka je poskytnuta jako kapalná orální dávková forma.

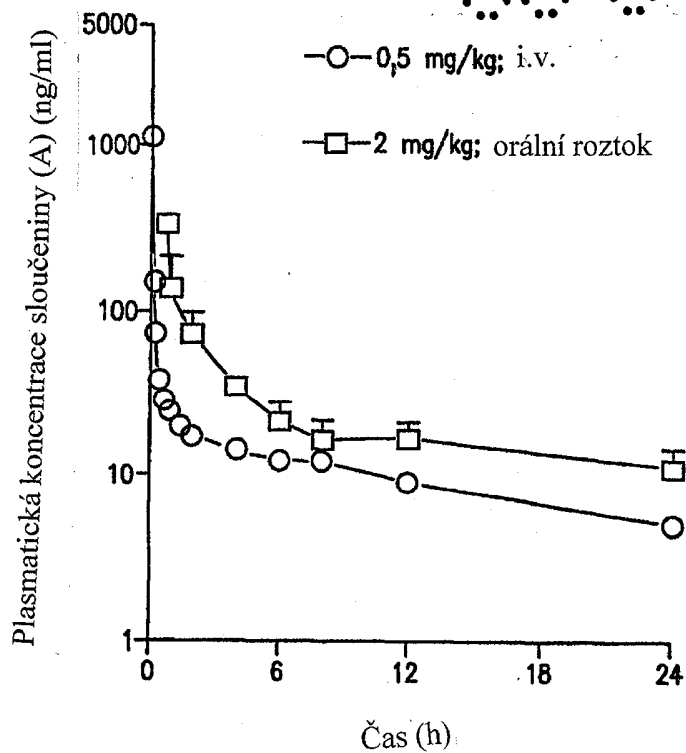
50. Kit podle nároku 49, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jeden nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekurzor léčiva je přítomen v množství od asi 0,05 do asi 200 mg a farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr je přítomen v množství dostačujícím k dodání alespoň okolo 20 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyseliny.

51. Kit podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že první a druhá složka jsou poskytnuty jako farmaceutický prostředek, který lze rekonstituovat pomocí rozpouštědla k získání kapalné orální dávkové formy, jeden nebo více epothilonů nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, hydrát, klathrát nebo prekurzor léčiva je přítomen v množství od asi 0,05 do asi 200 mg a farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr je přítomen v množství dostačujícím k dodání alespoň okolo 20 miliekvivalentů kapacity neutralizující kyseliny.

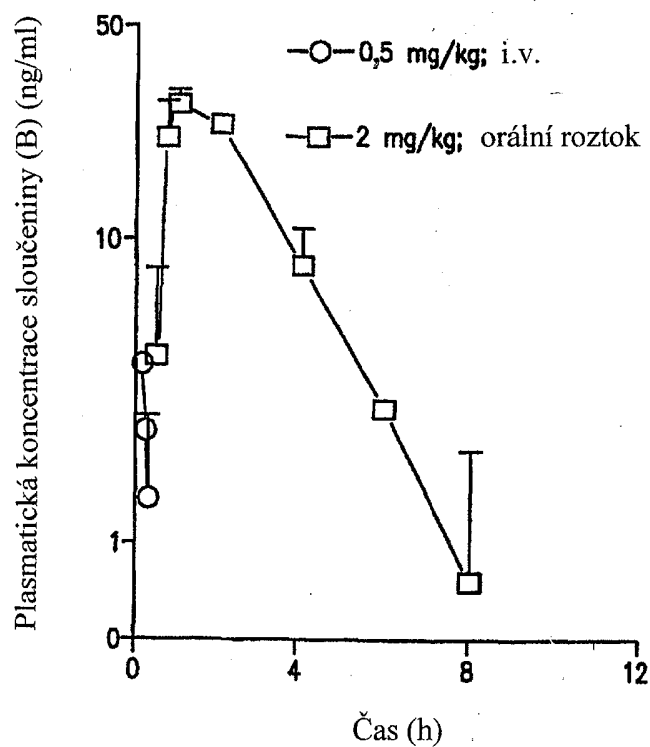
52. Kit podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že epothilonem je [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-17-oxa-4-azabicyklo-[14.1.0]-heptadekan-5,9-dion a farmaceuticky přijatelný kyseliny neutralizující pufr zahrnuje hydrogenfosforečnan sodný, citrát sodný a bezvodou kyselinu citronovou.

05.04.04

2003-2023



Obr. 1



Obr. 2