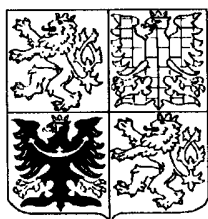


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 05.08.93
(32) 10.08.92, 18.06.93
(31) 92/232699, 93/170850
(33) JP, JP
(40) 12.07.95

(21) 337-95

(13) A3

6(51)

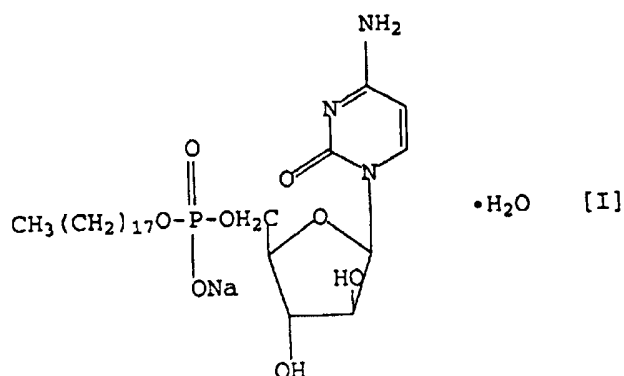
A 61 K 31/70
C 07 H 19/10

(71) NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA, Tokyo, JP;

(72) Satoh Akira, Saitama, JP;
Ekimoto Hisao, Tokyo, JP;
Okamoto Kazuya, Tokyo, JP;
Kabayashi Fumiko, Tokyo, JP;
Kusano Syuichi, Saitama, JP;
Sasaki Hiroe, Tokyo, JP;

(54) **Farmaceutický přípravek pro prevenci tvorby
rakovinových metastáz v játrech, farmaceutický
přípravek pro léčení rakoviny jater a způsob
jeho přípravy**

(57) Cytabarin ocfosfát obecného vzorce (I) je účinný pro pre-
venci tvorby metastáz v játrech způsobených nádorovými
buňkami a proto se očekává jeho využití při účinné léčbě ra-
koviny.



ÚŘAD
PRŮMYŠLOVÉ
VLASTNICTVÍ

337-95

Došlo 24. 11. 1985	01 09 21 C1
-----------------------	----------------

Farmaceutický přípravek pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech, farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater a způsob jeho přípravy.

Oblast techniky

Vynález se týká použití Cytarabin ocfosfátu v medicíně. Zejména se vynález týká použití Cytarabin ocfosfátu pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a pro léčení rakoviny jater.

Dosavadní stav techniky

Chemoterapie není schopna zajistit veškerou účinnou léčbu pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech doprovázející postup rakoviny nebo při chirurgických operacích pacientů nemocných rakovinou. V současné době chemoterapie spoléhá na dodatečnou léčbu použitím protinádorových činidel např. 5-FU nebo epiadriamycinu. Nicméně, účinek těchto protinádorových činidel není uspokojivý.

Cytarabin ocfosfát (monohydrát monosodné soli 1- β -D-arabinofuranosylcytosin-5'-stearylfosfátu) je derivát Ara-C a je znám jako orální protinádorové činidlo (japonská patentová přihláška KOKOKU č. 57-48091 a patentový spis USA č. 4 542 021). Je také známo, že tato sloučenina je metabolizována v játrech na Ara-C (Nagata a kol., Anti-tumor Effect of Novel Cytarabin derivative 4-Amino-1- β -Arabinofuranosyl-2(1H)-Pyrimidinone 5'-(Sodium-Octadecyl Phosphate) Monohydrate (INK01), GAN-TO-KAGAKU-RYOHO (Cancer & Chemotherapy), 17 (8), 1437-1445 (1990); Nakagawa Y. a kol., Studies on the metabolism of INK01 (v japonštině), v Proceedings of 106th annual meeting of the Japan Pharmaceutical Society, str. 528 (1986)).

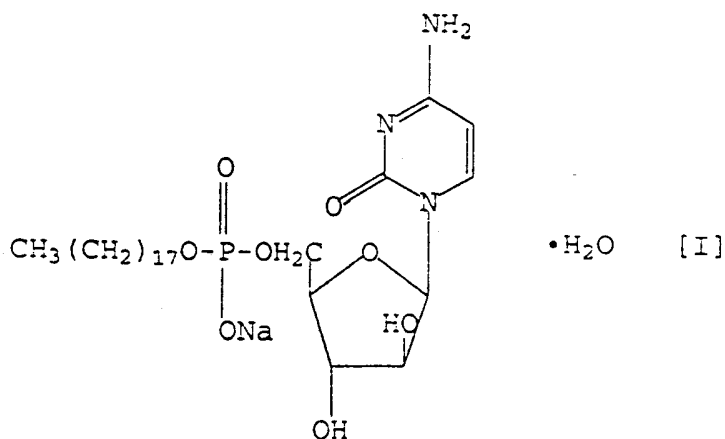
Při radikální léčbě rakoviny je důležité léčit nejen primární ložisko rakoviny, ale také zabránit šíření metastáz

do jater, zejména při gastrointestinální rakovině nebo rakovině plic. Je také žádáno léčivo účinné pro prevenci tvorby metastáz v játrech. Navíc, nádory v játrech, zahrnující jak metastatické tak primární nádory jsou léčeny pouze s obtížemi. Je také žádáno léčivo účinné proti nádorům v játrech, které může být kontinuálně podáváno orálně po dlouhou dobu.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že Cytarabin ocfosfát je vynikající v orální absorpci, má účinnost pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a je účinný při rakovině jater zahrnující jak primární, tak metastatickou rakovinu.

Předmětem vynálezu je farmaceutický přípravek pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater, zahrnující jako účinnou složku Cytarabin ocfosfát obecného vzorce (I):



Dalším předmětem vynálezu je způsob prevence tvorby rakovinových metastáz v játrech a způsob léčení rakoviny jater zahrnující podání účinné dávky Cytarabin ocfosfátu obecného vzorce (I).

Dalším předmětem vynálezu je použití Cytarabin ocfosfátu k přípravě farmaceutického přípravku pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater, zahrnující jako účinnou složku Cytarabin ocfosfát obecného vzorce (I).

Konečně dalším předmětem vynálezu je způsob přípravy farmaceutického přípravku pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater zahrnující smíchání Cytarabin ocfosfátu jako účinné složky s excipientem nebo nosičem.

Cytarabin ocfosfát, který je použit jako účinná složka podle vynálezu se může připravit známými postupy (japonská patentová přihláška KOKOKU č. 63-35639 a 63-30315, patentový spis USA č. 4 812 560).

Jestliže se Cytarabin ocfosfát použije pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a pro léčení rakoviny jater, účinná složka se podá samotná nebo ve směsi s excipientem nebo nosičem ve formě orálního léčiva nebo čípku apod. Jako excipient je vybrán farmaceuticky přijatelný excipient. Jeho druh a složení jsou vybrány podle cesty a způsobu podání. Jako příklady excipientů mohou být použity kapalně nosiče, jako je voda, alkoholy, živočišné a rostlinné oleje, sojový olej, podzemnicový olej, sezamový olej, minerální oleje apod., nebo syntetický olej. Příklady pevných nosičů zahrnují cukry, jako je maltoza, sacharoza, aminokyseliny, deriváty hydroxypropylcelulózy, sole organických kyselin, jako je stearát hořečnatý. Obsah Cytarabin ocfosfátu ve farmaceutickém přípravku se liší, závisí na formě přípravku, obvykle je v rozsahu 0,01 až 100 % hmot., výhodně v rozsahu 0,1 až 50 % hmot. V případě orálního podání se Cytarabin ocfosfát podá společně s pevným nosičem nebo kapalným nosičem ve formě tablet, kapslí, prášků, granulí, kapaliny, sirupu apod. Kapsle, tablety, granule a prášky obsahují účinnou složku obvykle v rozsahu 5 až 100 % hmot., výhodně 25 až 98 %.

Výhodným provedením farmaceutického přípravku podle

vynálezu jsou tvrdé kapsle Cytarabin ocfosfátu zahrnující (1) Cytarabin ocfosfát, (2) činidlo s vysokou molekulární hmotností které působí jako činidlo způsobující rozpad a (3) alkálii.

Jakákoliv sloučenina s vysokou molekulární hmotností může být použita jako činidlo způsobující rozpad, pokud je farmaceuticky použitelná. Výhodnou sloučeninou je hydroxypropylceluloza s nízkou substitucí, tj. celuloza mající nízký substituční stupeň hydroxypropylace, např. derivát popsany v Japanese Pharmacopeia, XI revize, ve které se poměr hydroxypropylace pohybuje v rozsahu od 7 do 16 %.

Sloučenina s vysokou molekulární hmotností, která působí jako činidlo způsobující rozpad se obvykle použije v množství 0,5 až 4 díly hmot., výhodněji 1 až 3,5 dílů hmot., nejvýhodněji 1,3 až 3 díly hmotnostní, vztaženo na 1 hmotnostní díl Cytarabin ocfosfátu.

Typ alkálie není zvláště omezen, použije se farmaceuticky použitelná alkalie. Jako příklady alkálií jsou použity uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčan sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný atd. Tyto alkálie mohou být použity samotné nebo ve směsi dvou nebo více. Obvykle se výhodně použije uhličitán draselný. Alkálie se použije v množství 0,002 až 0,3 části hmot., výhodně 0,005 až 0,2 části hmot., výhodněji 0,007 až 0,07 části hmot., vztaženo na 1 hmot. část Cytarabin ocfosfátu.

Poměry příslušných složek v tvrdých kapslích jsou 5 až 50 % hmot. Cytarabin ocfosfátu, výhodně 10 až 47 % hmot., výhodněji 20 až 40 % hmot., 10 až 80 % hmot. činidla s vysokou molekulární hmotností způsobujícího rozliv, výhodně 15 až 75 % hmot., výhodněji 30 až 70 % hmot. a 0,1 až 8,0 % hmot. alkálie, výhodněji 0,2 až 4,0 % hmot. Zbytek tvoří další aditiva, která jsou přidávána v množství 0 až 84 % hmot., výhodně 1 až 74 % hmot.

Při přípravě přípravků ve formě tvrdých kapslí mohou být použita další aditiva, např. excipienty, pojiva a mazadla. Příklady excipientů zahrnují škroby, jako je kukuřičný škrob,

bramborový škrob, pšeničný škrob atd., cukry, jako je laktoza, manitol, glukóza atd. Excipienty se přidávají v množství 0,5 až 7 hmot. dílů, výhodně 1 až 5 hmot. dílů, vztaženo na 1 díl hmotnostní Cytarabin ocfosfátu.

Příklady pojiv zahrnují ve vodě rozpuštné etherové deriváty celulozy, např. hydroxypropylceluloza, methylceluloza atd., polyvinylpyrolidon, alginát sodný, škrobový kliš, kopolymer aminoalkylmethakrylátu (Endragit), arabská guma atd. Pojiva se přidávají v množství 0,005 až 0,2 dílů hmot., výhodně 0,01 až 0,1 dílů hmotnostních, vztaženo na 1 díl hmot. Cytarabin ocfosfátu. Jako mazadlo se může použít kyselina stearová a stearáty, jako je stearát hořečnatý atd., talek, leucin, karnaubový vosk, kakaové máslo, polyethylenglykol, cetanol, parafin atd. Mazadla se přidávají v množství 0,005 až 0,10 dílů hmot., výhodně 0,009 až 0,05 dílů hmot., vztaženo na 1 hmot. díl Cytarabin ocfosfátu.

Při přípravě přípravků ve formě tvrdých kapslí je výhodné použít jako Cytarabin ocfosfát stabilní krystaly Cytarabin ocfosfátu, které nemají žádnou hygroskopičnost, jak je uvedeno v japonské patentové přihlášce KOKOKU č. 63-30315 a v patentu USA č. 4 812 560. Příslušné složky se naplní do tvrdých kapslí následovně. Složky se nejprve granulují mokrou granulací nebo suchou granulací a vzniklé granule se naplní do tvrdých kapslí.

Dávka je závislá na věku, hmotnosti, stavu pacienta, účelu léčby atd. Terapeutická dávka je obvykle v rozsahu 25 až 500 mg/den u dospělých, výhodně 50 až 300 mg/den při orálním podání. Zejména v případě prevence tvorby metastáz je výhodné podávat orálně malou dávku (např. 50 až 100 mg/den) po dlouhou dobu.

Dále jsou demonstrovány farmakologické účinky Cytarabin ocfosfátu, který se použije jako účinná složka podle vynálezu, spolu s odkazy na pokusný příklad.

Pokusný příklad

Účinek na prevenci tvorby metastáz u myšího nádoru tlustého

střeva Colon 26

Způsob:

Rakovinové buňky se transplantují na myší slezinu aby se vytvořilo metastatické místo selektivně v játrech. Je známa řada způsobů kontroly metastáz v játrech (Kiyoshi MORIKAWA, "Transplantation of human cancer in the spleen of nude mouse as a model for liver metastasis", *Oncologia*, 22(2), 100-102 (1989); L Kopper a kol., *Experimental Model for Liver Metastasis Formation Using Lewis Lung Tumor*, *Journal of Cancer Research Clinical Oncology*, 103: 31-38 (1982)).

Za použití této metody připravili vynálezci experimentální model pro tvorbu metastáz v játrech u myšího nádoru tlustého střeva Colon 26 a vyhodnotili účinnost Cytarabin ocfosfátu pro prevenci tvorby metastáz v játrech v porovnání s Yamasa Cytarabinem (Yamasa Shoyu K.K., ara-C), v poměru dnů o které přežila léčená skupina k těmto dnům u kontrolní skupiny (prodloužená délka života: T/C %).

Léčivo se podávalo jeden den po transplantaci rakovinových buněk. Účinná složka byla podávána orálně pět po sobě jdoucích dnů v dávce 160 mg/kg/den počítáno jako Cytarabin ocfosfát a orálně pět po sobě jdoucích dnů v dávce 200 mg/kg/den počítáno jako ara-C.

Jak je uvedeno v tabulce 1, Cytarabin ocfosfát vykazuje pozoruhodný efekt v prodloužení délky života ve srovnání s ara-C a vykazuje efekt v prevenci tvorby metastáz. Autopsií mrtvých myší bylo potvrzeno, že játra byla ochráněna před nádorem ve všech případech a i když živočich vykrvácel, nebyly nalezeny žádné metastázy na ostatních orgánech.

Tabulka 1 Účinek prevence tvorby metastáz v játrech u myšího nádoru tlustého střeva Colon 26

Skupina	Dávka	Střední doba prodloužení	
		délky života ve dnech	T/C (%)
Kontrolní skupina		14,0	100
Cytarabin ocfosfát	160 mg/kg/den	29,0	207
ara-C	200 mg/kg/den	18,0	129

Zkouška na toxicitu

Způsob:

Cytarabin ocfosfát se orálně podával samičím holým myším v dávce 53,9 mg/kg/den (celková dávka 1131,9 mg/kg) po 21 po sobě jdoucích dnů. Po 60 dnech bylo všech pět myší živých.

Dále je farmakologický účinek Cytarabin ocfosfátu, který byl použit jako účinná složka podle vynálezu, osvětlen klinickým příkladem.

Klinický příklad

1. Pacient (muž, 71 let, stav tkáně ve fázi I, dosud neléčen), s primární rakovinou jater (heptacelulární rakovina) dostával dávku Cytarabin ocfosfátu, jako účinnou složku v množství 200 mg/den po dobu dvou za sebou jdoucích týdnů a poté následovala přestávka po dobu alespoň dvou týdnů. Tento cykl byl opakován. Po dvou cyklech bylo vyhodnocením účinků stanoveno kompletní odeznění.

Vyhodnocení účinků bylo provedeno podle způsobu popsaném v WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, WHO Offset Publication No. 48, World Health Organization Geneva,

1979. Následující příklad byl stejně hodnocen.

2. Pacient (žena, 61 let, kolektomie, léčena FT (Ftorafur) a FT čípkem)) s metastatickou rakovinou jater od buněčného nádoru dostávala Cytarabin ocfosfát jako aktivní složku v jednom cyklu popsaném výše u příkladu 1. Celkovým vyhodnocením bylo stanoveno menší odeznění.

Hodnocení účinků chemoterapie je popsáno v WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, WHO Offset Publication č. 48, World Health Organization, Geneva, 1979).

Úplné odeznění: Úplné zmizení všech měřitelných léz a sekundárních léz způsobených nádorem po dobu alespoň 4 týdnů bez jakékoliv nové léze.

Částečné odeznění: Zjištěné zmenšení velikosti měřitelné léze o 50 % nebo více ve dvou směrech nebo o 30 % nebo více v jednom směru po dobu alespoň 4 týdnů bez zhoršení sekundárních léz nebo vzniku jakékoliv nové léze.

Malé odeznění: Zjištěné zmenšení velikosti měřitelných léz o 50 % nebo více ve dvou směrech nebo o 30 % nebo více v jednom směru po dobu kratší než 4 týdny nebo zmenšení velikosti měřitelných léz o 25 % nebo více a méně než o 50 % ve dvou směrech po dobu alespoň 4 týdnů.

Beze změny: Zjištěné zmenšení velikosti měřitelných léz o méně než 50 % ve dvou směrech nebo méně než o 30 % nebo zjištěné zvětšení do 25 % v jednom směru po dobu alespoň 4 týdnů bez zhoršení sekundárních léz způsobených nádorem bez jakékoliv nové léze.

Vývoj choroby: Zjištěné zvětšení o 25 % nebo více u měřitelných léz nebo objevení nových léz.

Vynález je dále podrobně objasněn pomocí příkladů provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1 Farmaceutický přípravek

Jedno provedení orální kompozice je uvedeno dále, přičemž rozsah vynálezu není nikterak omezen.

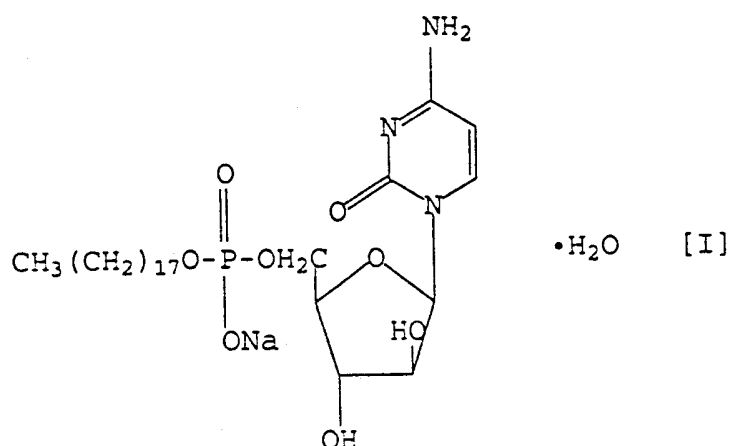
Po smíchání 103 mg Cytarabin ocfosfátu se 157 mg hydroxypropylcelulozy s nízkým stupněm substituce jako činidlem způsobujícím rozpad, 3 mg hydroxypropylcelulozy jako pojivem, 1 mg bezvodého uhličitanu sodného jako stabilizátorem a 1 mg stearátu hořečnatého jako mazadlem se směs naplní do tvrdých kapslí a získá se forma kapslí pro orální podání.

Průmyslová využitelnost

Jak je popsáno výše podrobněji, použitý Cytarabin ocfosfát, jako účinná složka podle vynálezu vykazuje účinek při prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a zřetelně ukazuje vynikající účinek při léčení primární nebo metastické rakoviny jater. Cytarabin ocfosfát lze pokládat za činidlo pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech nebo jako terapeutické činidlo pro léčení rakoviny jater.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou složku Cytarabin ocfosfát obecného vzorce (I)



2. Použití Cytarabin ocfosfátu pro přípravu farmaceutického přípravku pro prevenci tvorby rakovinových metastáz v játrech a farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje Cytarabin ocfosfát obecného vzorce (I).

3. Způsob přípravy farmaceutického přípravku pro prevenci rakovinových metastáz v játrech a farmaceutický přípravek pro léčení rakoviny jater v y z n a č u j í c í s e t í m , že se smíchá Cytarabin ocfosfát jako účinná složka s excipientem nebo nosičem.

