

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **2001-895**
(22) Přihlášeno: **27.08.1999**
(30) Právo přednosti: **14.09.1998 GB 1998/9820012**
(40) Zveřejněno: **15.08.2001**
(Věstník č. 8/2001)
(47) Uděleno: **20.09.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.11.2005**
(Věstník č. 11/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/006298**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/015203**

(11) Číslo dokumentu:

295 901

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/704

A 61 P 35/00

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce:

Pacciarini Maria Adele, Milano, IT

Valota Olga, Legnano, IT

Kerr David, Kings Norton, GB

(74) Zástupce:

JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Derivát antracyklinu pro přípravu léčiva pro
léčbu nádoru jater**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití metoxymorfolino doxorubicinu pro přípravu léčiva pro léčbu nádoru jater; řešení se zvláště týká intrahepatálního podání metoxymorfolino doxorubicinu při terapii nádoru jater popřípadě ve spojení s činidlem, které selektivně zůstává v jaterním nádoru po své injekci do arteria hepatica.

CZ 295901 B6

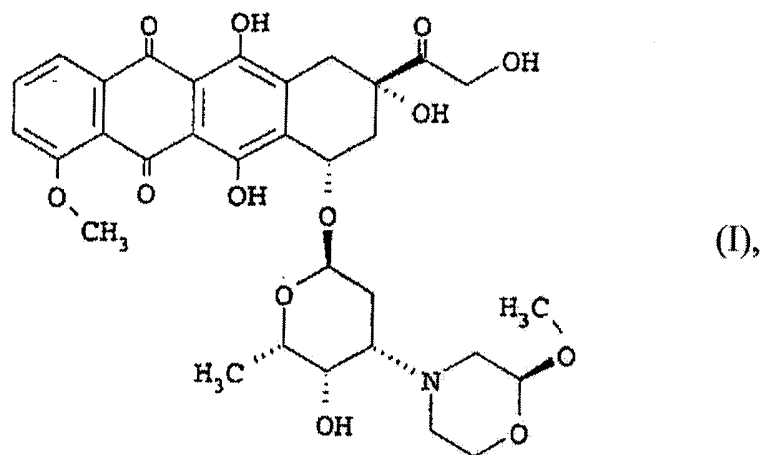
Derivát antracyklinu pro přípravu léčiva pro léčbu nádoru jater

Oblast techniky

Předložený vynález se týká použití metoxymorfolino doxorubicinu pro léčbu nádoru jater; obzvláště se týká intrahepatálního podání metoxymorfolino doxorubicinu pro použití v terapii nádoru jater.

Dosavadní stav techniky

Metoxymorfolino doxorubicin (MMDX, vnitřní kód PNU 152243) obecného vzorce I



je nový derivát doxorubicinu získaný substitucí skupiny $-NH_2$ v poloze 3' v cukerné části molekuly, metoxymorfolinovou skupinou. Sloučenina byla syntetizována během vědeckého programu zaměřeného na identifikaci nových antracyklinů s alespoň částečně novými způsoby účinku a širokým spektrem aktivity, mezi které patří aktivita na nádory rezistentní na mnoho léků (mdr) („multidrug resistant“).

MMDX je aktivní *in vitro* a *in vivo* na rakovinné buňky, které jsou rezistentní vůči antracyklinům a na rakovinné buňky, u kterých je přítomný fenotyp rezistence na mnoho léků (mdr), což je mechanismus, jehož přítomnost byla potvrzena také u člověka.

Nebyla pozorovaná zkřížená rezistence na rakovinné buňky, které jsou rezistentní vůči L-PAM nebo cDDP, nebo na buňky, které jsou rezistentní vůči inhibitorům Topoisomérázy II (at-mdr).

MMDX je aktivní po intraperitoneálním podání, intravenózním podání nebo podání ústy a má dobrou protirakovinnou aktivitu na myši leukemie, a na modely solidních myších nádorů a na modely lidských nádorů.

Sloučenina se liší od většiny antracyklinů ve své silné účinnosti při podání *in vivo*, optimální dávka při intravenózním podání je alespoň 80 krát menší než dávka při intravenózním podání doxorubicinu. Tento výsledek a pozorování, že cytotoxická aktivita MMDX je *in vitro* zvýšena v přítomnosti myších, krysích a lidských jaterních mikrosomů vede k závěru, že MMDX může být transformován na vysoce cytotoxický metabolit nebo metabolity.

Velmi dobře známá cesta metabolické transformace antracyklinů, které mají protirakovinný účinek, je u savců redukce karbonylové skupiny na postranním řetězci, která vede k odpovídajícímu 13-dihydroderivátu. Redukovaný derivát MMDX si udržuje *in vitro* a *in vivo* aktivitu proti

doxorubicin-rezistentním modelům, avšak při dávkách, které jsou 10krát vyšší v porovnání s dávkami původního léku. Vysoká lipofilita molekuly, která sloučenině dává schopnost dosáhnout vysokých intracelulárních koncentrací a která je s nejvyšší pravděpodobností jedním z důvodů její účinnosti na rezistentních modelech, ji činí účinnou také po podání ústy. Protirakovinná účinnost MMDX po podání ústy byla zkoumána různými schématy podání za pomoci panelu různých typů rakovin. Výsledky dokazují, že léčba za pomoci MMDX, který byl podáván ústy, je spojena v případě všech zkoumaných zvířecích modelů s protirakovinnou aktivitou, kterou je možné porovnat s protirakovinnou aktivitou pozorovanou po intravenózním podání. U těchto modelů jsou účinné dávky MMDX pro podání ústy 1,3–2 krát vyšší než účinné dávky pro intravenózní podání. Obzvláště v případě jaterních metastáz z M5076 myšího fibrosarkomu bylo dosaženo nejlepších výsledků (zdvojnásobení délky přežití) s formou léku pro ústní podání, která byla podávána denně po dobu 5 dnů; forma léku, kterou je možné injikovat, byla méně účinná. Toto může odrážet různé chování léku, které je dané skutečností, že lék nejprve projde játry.

Je dobře známé, že neexistuje žádné běžně účinné konvenční léčení pro pacienty s primárním hepatocelulárním karcinomem (HCC) a cholangiokarcinomem, které prorůstají invazivně do jaterní tkáně.

Játra jsou navíc místem, kam velmi často metastázuje mnohé jiné lidské nádory.

Primární rakovina jater

Rakovina jater patří mezi nejčastější nádorová bujení ve světě. Ročně onemocní rakovinou jater v mezinárodním měřítku přibližně 1 milion pacientů s tím, že poměr nemocných mužů k nemocným ženám nabývá hodnoty přibližně 4:1. Ročně podlehe rakovině jater v celosvětovém měřítku 1,2 milionu lidí za rok. Existuje velmi významné kolísání geografické incidence rakoviny jater odpovídající 2 případům na 100 000 obyvatel v Severní Americe až 30 případům na 100 000 obyvatel v Jihovýchodní Asii, i když tato čísla vypovídají často pouze o počtech „celkové rakoviny jater“ bez toho, že by se odlišovalo mezi primární a sekundární rakovinou jater.

Nejvyšší incidence rakoviny jater byla zaznamenána na Dálném Východě a je spojena s vysokou endemickou incidencí nosičství infekce hepatitidy B, kontaminací potravin, skladovaných obilnin, pitné vody a půdy. Pokroky v léčbě těchto malignit budou pravděpodobně záležet na strategiích imunizace proti infekci hepatitidy B a hepatitidy C a na vytvoření prostředků na snížení jaterní cirhózy jakéhokoli původu. Cirhóza je často spojena s HCC, hlavně v Evropě a USA. Systémová chemoterapie je obecně neuspokojivá přičemž na chemoterapii odpovídá průměrně asi méně než 20 % nádorů. Antracykliny jsou stále nejvíce používané. Mitomycin C je také používán.

HCC je možné léčit širokým spektrem jak chirurgických, tak nechirurgických terapií, které jsou k dispozici. Chirurgická resekce a ortotopická transplantace jsou jedinými léčebnými způsoby, ale má se za to, že nejvýše 10 % pacientů je vhodných pro tento způsob léčby a výsledky jsou z dlouhodobého hlediska slabé. Malá možnost resekce a vysoký stupeň rekurence (40 % rekurence v prvních 5 letech po chirurgickém zákroku), spolu se skutečností, že HCC je smrtelné onemocnění, spíše z důvodu lokální jaterní progresy než kvůli mnohočetným metastázám, vedlo k rozvoji několika lokoregionálních terapeutických postupů, mezi které patří intraarteriální chemoterapie. Vyšší stupně odezvy na léčbu jsou uváděny u chemoterapie zavedené do arteria hepatica (IHA), která byla podávána společně s embolizačními činidly, kterými jsou LIPIO-DOLTM, gelová pěna a degradovatelné škrobové mikrokuličky. Tento přístup je stále více používán na Dálném Východě. Antracykliny (doxorubicin a epirubicin) jsou v těchto oblastech široce používány. Přesto se však nedocílí podstatného zlepšení ve stupni přežití běžnými chemoterapeutickými postupy. Potřeba nových účinných léčebných postupů zůstává vysoká.

Sekundární rakovina jater

Játra jsou častým místem metastáz v případě mnoha lidských nádorů a účast jater je často hlavní příčinou morbidity a mortality v případě diseminovaných malignit. Obzvláště jsou játra často prostřednictvím drenážního systému vény portae prvním a mohou být také jediným místem metastáz v případě mnoha pacientů s primární kolorektální rakovinou. Nádory žaludku a slinivky břišní – ale také melanóm, nádory plic a prsu – mohou často metastázovat do jater. Metastatické rakoviny jater jsou často prvním znakem progresu pacientova nádoru a zvláště v případě kolorektální rakoviny jsou jedinými detekovanými nádory. Kolorektální karcinom je maligní bujení, které postihuje především rozvinuté země.

Má se za to, že v USA bylo ročně diagnostikováno přes 160 000 nových případů a že 75 000 úmrtí vzniklo jako důsledek pokročilého onemocnění. Epidemiologické studie poukazují na to, že incidence kolorektálního karcinomu má vzestupnou tendenci. Účast jater je nalezena u 40–70 % pacientů s progresivním onemocněním a játra jsou jediným místem původní nádorové rekurence u až 30 % pacientů s metastatickým onemocněním. Pokud jsou metastázy do jaterního parenchymu z kolorektálních rakovin ponechány bez léčby, jsou spojeny s přežitím délky od 3 do 24 měsíců.

Pro pacienty s izolovanými jaterními metastázami je chirurgická resekce nejlepším léčebným postupem volby, s 20–30 % 5 letého přežití. Chirurgie je však ale možná v přibližně 10 % případů a odhaduje se, že až 25 % pacientů, kteří podstoupili chirurgickou resekci, bude mít rekurentní metastatickou rakovinu jater. Paliace systémovou chemoterapií je běžně prováděna v případě pacientů s extenzivními nebo mnohočetnými jaterními metastázami. V současnosti se pokládá systémová léčba 5-fluoruracilem (5-FU) spolu s kyselinou folinovou za optimální léčbu metastatické kolorektální rakoviny, vedoucí ke odezvě nejvýše 20 % a celkovým přežitím okolo 12 měsíců. Ironitekan hydrochlorid trihydrát je standardní léčbou po selhání 5-FU leukovorinu, se stupněm odezvy na léčbu 15 % a středním přežitím délky přibližně 9 měsíců. Probíhají klinické pokusy s cílem určit roli Irinotekanu v léčbě první volby v kombinaci s 5-FU leukovorinem.

V případě, že onemocnění je omezeno na játra a je inoperabilní, je indikována regionální intraarteriální chemoterapie. Infuzí 5-FU nebo jeho analogu, 5-fluorodeoxyuridinu (FUDR) do arteria hepatica, byly prováděny pokusy, které by vedly k dosažení co nejlepších klinických výsledků (stupeň odezvy nejvíce 50 % případů), ale bez podstatného vlivu na přežití.

MMDX představuje terapeutickou volbu v léčbě nádoru jater.

Očekávání, že MMDX je účinný v případě jaterních neoplasmů vychází z poznatků studií fáze I a fáze Ib, u kterých byl podáván intravenózní cestou, kde z 30 pacientů, u kterých bylo možné hodnotit odezvu jater, se v případě 5 pacientů projevila regrese jaterních metastáz. V případě dvou pacientů s kolorektální rakovinou byla pozorována regrese jaterních lézí o <50 % po 3 cyklech, u dvou pacientů s rakovinou ledvin se projevila regrese jaterních lézí vyšší než o 50 % po 3 cyklech léčby a u dalšího pacienta s kolorektální rakovinou a mnohočetnými jaterními metastázami na počátku (který následně zemřel na plicní embolii po prvním cyklu léčby) nebylo možné prokázat jaterní metastázy při autopsii. Úbytek nádoru vznikl při dávkách v množství 1250 a 1500 mg/m² při intravenózním podání. Hlavními vedlejšími účinky byly nucení k zvracení a zvracení (které vyžadovalo intravenózní antiemetickou léčbu), myelosuprese a přechodné zvýšení transamináz. Dále ve studii fáze II byla po podání intravenózní cestou v případě pacientů s rakovinou prsu s jaterními metastázami (které předtím vzhledem k pokročilosti onemocnění nebyly léčeny), pozorovaná 1 úplná odezva, 3 částečné odezvy (kde v případě jedné odezvy nedošlo k potvrzení po čtyřech týdnech) a 1 menší odezva jaterních lézí u šesti pacientů, kteří byly léčeny (množstvím 1500 mg/m² při intravenózním podání).

Tato pozorování svědčí o zajímavé afinitě MMDX k jaterním lézím i u typů rakovin, které jsou rezistentní vůči konvenční chemoterapii, jako jsou kolorektální rakovina a rakovina ledvin.

5 Silný důkaz o protirakovinné účinnosti u jater je také podporován preklinickými daty. Aktivita MMDX proti jaterním metastázám v případě M5076 myšího retikulosarkomu je vyšší po podání ústy v porovnání s cestou intravenózního podání, což svědčí o tom, že účinek prvního průchodu upřednostňuje účinnost v případě jater.

10 Navíc je MMDX, který byl dále podáván ústy, účinnější na jaterní metastázy než na solidní primární lézi u téhož modelu. Tento specifický účinek na jaterní metastázy je pravděpodobně způsoben metabolitem nebo metabolity produkovanými jaterními enzymy. Tato hypotéza je zesílena několika výsledky, které poukazují na to, že MMDX je *in vitro* aktivován jaterními mikrosomy na vysoce cytotoxický produkt. Přítomnost této metabolické konverze se také předpokládá u lidí.

15 Znamky aktivity pozorované při běžných klinických pokusech, spojené s aktivitou MMDX v případě mdr modelů a u modelů jaterních metastáz, vedou k očekávání lepších klinických výsledků u pacientů s jaterními neoplastickými lézemi.

20 Bylo by proto žádoucí vytvořit strategie podání léku, aby se zamezilo vysokým dávkám intravenózních podání MMDX, u kterého se nyní předpokládá protirakovinná aktivita na jaterní úrovni a aby se zlepšila protirakovinná účinnost MMDX proti primární rakovině jater a jaterním metastázám.

25 Je zde potřeba dosáhnout vysoké koncentrace MMDX v lokalizaci jaterního nádoru, čímž by se snížila systémová expozice a tím i toxicita.

Podstata vynálezu

30 Předložená přihláška vynálezu se týká způsobu podávání MMDX pacientům, kteří trpí rakovinou jater, přímou injekcí MMDX do arteria hepatica, což snižuje množství podaného MMDX, aniž by ale došlo ke snížení protirakovinné aktivity MMDX v oblasti jaterního nádoru.

35 Prvním předmětem předložené přihlášky vynálezu je proto použití MMDX v léčebném přípravku pro léčbu lidského nádoru jater, které sestává z intrahepatálního podání MMDX.

Předmětem předložené přihlášky vynálezu je dále způsob léčby lidského nádoru jater, která sestává z intrahepatálního podání terapeuticky účinného množství MMDX pacientovi, který podání potřebuje.

40 Předmětem předložené přihlášky vynálezu je dále ještě způsob snížení systémového vystavení pacienta, který trpí na rakovinu jater, účinkům MMDX, které se skládá z intrahepatálního podání terapeuticky účinného množství MMDX uvedenému pacientovi.

45 Ve shodě s předloženou přihláškou vynálezu může být rakovinou jater nádor, který primárně vzniká z jaterního parenchymu, jako je tomu například u hepatocelulárního karcinomu nebo cholangiokarcinomu nebo kterým je jaterní metastáza.

Intrahepatální podání MMDX je provedeno s výhodou cestou arteria hepatica.

50 V případě výhodného provedení předložené přihlášky vynálezu je MMDX podáván cestou arteria hepatica, například podáním jako infuze trvající po dobu od přibližně 15 minut do přibližně 30 minut, každé 4 týdny, nebo jako 5–10 minutový bolus každých 8 týdnů, dospělým pacientům, kteří trpí buď metastatickou jaterní rakovinou, například pacientům, kteří trpí kolorektální rakovinou, u kterých došlo k progresi poté, kdy dostali intravenózní chemoterapii nebo intrahepatální 5–fluorouracilovou nebo 5–fluorodeoxyuridinovou (FUDR) chemoterapii, nebo pacientům

s předtím neléčeným primárním jaterním karcinomem, jakými jsou například hepatocelulární karcinom nebo cholangiokarcinom vznikající v játrech.

5 V případě ještě výhodnějšího provedení předložené přihlášky vynálezu je MMDX, který je podáván pacientovi v dávkách s dolní hranicí například od množství přibližně 100 mg/m² do přibližně 1000 mg/m², s výhodou s dolní hranicí od množství přibližně 100 mg/m² do přibližně 800 mg/m², například v dávkách přibližně okolo množství 200 mg/m².

10 V případě ještě výhodnějšího provedení předložené přihlášky vynálezu je odpovídající dávka MMDX, s výhodou předtím rozpuštěná v solném roztoku, smíchána s vhodným množstvím činidla, které selektivně zůstává v rakovině jater po svojí injekci cestou arteria hepatica. S výhodou se množství tohoto činidla, například jodizovaného oleje (LIPIODOL®), pohybuje v objemovém rozmezí od přibližně 3 ml do přibližně 20 ml, v závislosti na velikosti nádoru.

15 LIPIODOL® je lipidové lymfografické činidlo, u kterého se potvrdilo, že zůstává selektivně v jaterním nádoru po své injekci cestou arteria hepatica, proto je zvláště použitelné jako nosič protirakovinných činidel.

20 Následující tabulka ilustruje vhodné objemy činidla LIPIODOL®, které jsou vztažené k velikosti nádoru.

Tabulka

Velikosti nádoru (cm)	LIPIODOL® objem (ml)
≥ 2	3–5
2,1–6	5–8
6,1–11	9–14
>11	15–20

25 Dávka MMDX, která bude podávána, se bude měnit v závislosti na stavu onemocnění pacienta.

30 Rozvrh dávkování musí proto být přímo uzpůsoben danému zdravotnímu stavu pacienta, odezvě a přidružené léčbě, takovým způsobem, který je obvyklý pro jakoukoli terapii, a který může být uzpůsoben v odezvě na změny ve stavu a/nebo ve světle jiných klinických okolností.

35 Například v případě intrahepatální léčby se obsah ampulky obsahující 500 mg lyofilizovaného MMDX rozpustí v množství 5 ml sterilního solného roztoku pro injekce za účelem získání koncentrace MMDX o velikosti 100 mg/ml. Vhodnou dávku MMDX, která se podá pacientovi, je možné smíchat s vhodným množstvím LIPIODOL®.

40 Účinná látka může být podávána přímo do postranního vstupu intravenózní trubice vsunuté do ucpávky intrahepatického portA katétru ležícího pod horní částí přední strany břišní stěny. Lék může být podáván například po dobu 30 minut v infuzi o objemu 100 ml normálního solného roztoku. Pro zajištění toho, že bude podán všechny lék, může být provedeno propláchnutí pomocí 10–20 ml fyziologického roztoku. Pacienti, kteří nemají portA katétr, mají cévku vsunutou do jaterní arterie femorálním přístupem podle Seldingera a lék může být podáván například po dobu 30 minut v infuzi o objemu 100 ml normálního solného roztoku. Céвка je zavedena během lokální anestezie a může být vyjmuta z třísla s použitím tlakové bandáže s následnou nemocniční péčí
45 do druhého dne za účelem pozorování pacienta.

Předmětem předložené přihlášky vynálezu je farmaceutická kompozice, která obsahuje MMDX jako svoji účinnou látku, ve spojení s farmaceuticky přijatelným činidlem, které je výše definováno, které zůstává selektivně v rakovině jater po své intrahepatální injekci, například cestou arteria

hepatica a jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými excipienty a/nebo nosiči. Farmaceutické kompozice jsou zpravidla připraveny obvyklými způsoby a jsou podávány ve farmaceuticky přijatelné formě. Například roztoky pro intrahepatální injekce nebo infuze mohou obsahovat jako nosič sterilní vodu nebo s výhodou mohou být ve formě sterilního vodního izotonického solného roztoku.

Příklady provedení vynálezu

Následující experimentální protokol ilustruje, ale neomezuje předloženou přihlášku vynálezu.

Experimentální protokol

Byla provedena jednoduchá multicentrická studie Fáze I, jejímž úkolem bylo nalezení dávky MMDX (PNU 152243), které bylo podáváno formou krátkých infuzí, které trvaly 30 minut, každé 4 týdny cestou arteria hepatica (IHA) u dospělých pacientů buď s jaterní metastatickou kolo-
rektální rakovinou, u kterých došlo k progresi nádorového bujení po podání intravenózní chemo-
terapie nebo intrahepatální 5-fluoruracilové chemoterapie, nebo s předtím neléčeným primárním
hepatocelulárním karcinomem nebo cholangiokarcinomem, vznikajícím v játrech. Jejich onemoc-
nění se v době vstupu do studie omezovalo na játra. Pacienti mohli již mít *in situ* zavedený intra-
hepatální portA katétr nebo jim může být lék podáván cestou arteria hepatica femorálním přístu-
pem podle Seldingera.

Primárním cílem této studie bylo určení maximální tolerované dávky (Maximal Tolerated Dose –
MTD) a dávky limitující toxicitu (Dose Limiting Toxicity – DLT) MMDX při podání cestou
arteria hepatica.

Při této studii byla dokumentována protirakovinná aktivita. Úvodní dávka byla 100 mg/m^2 , což
odpovídá jedné třetině LD_{10} u krys.

Z celkového počtu 23 registrovaných pacientů bylo 18 pacientů podáno do arteria hepatica (IHA)
MMDX.

Testované dávky byly v rozmezí množství od 100 mg/m^2 do 800 mg/m^2 .

Výsledky byly získány v případě 13 pacientů: 3 pacientů (6 cyklů), kterým bylo podáváno množ-
ství 100 mg/m^2 , 3 pacientů (12 cyklů), kterým bylo podáváno množství 200 mg/m^2 , 3 pacientů
(4 cykly), kterým bylo podáváno množství 400 mg/m^2 , 3 pacientů (10 cyklů), kterým bylo podá-
váno množství 600 mg/m^2 a 1 pacienta (3 cykly), kterému bylo podáváno 800 mg/m^2 .

Hematologická toxicita

Leukopenie 2. stupně byla pozorována u 1 pacienta, kterému bylo podáváno množství 100 mg/m^2
(1 cyklus), 1 pacienta (1 cyklus), kterému bylo podáváno množství 200 mg/m^2 a 1 pacienta
(1 cyklus), kterému bylo podáváno množství 400 mg/m^2 . AGC byly přesto vždy normální. Trom-
bocytopenie 1.–2. stupně byla pozorována u 1 pacienta (3 cykly), kterému bylo podáváno množ-
ství 200 mg/m^2 a u 1 pacienta (1 cyklus), kterému bylo podáváno množství 600 mg/m^2 a byly
považovány za spojené s přítomností rakoviny (HCC pacienti). Anémie maximálně 1. stupně byla
zaznamenána v případě tří pacientů, kterým bylo podle pořadí podáváno množství 200, 600
a 800 mg/m^2 .

Nehematologická toxicita

Nejčastěji pozorovanými nepříznivými účinky, u kterých se usuzovalo, že jsou spojené s podá-
ním studovaného léku, byly nucení k zvracení, zvracení a únava.

Při podání množství 100 mg/m²: mírné zvracení bylo zaznamenáno u jednoho ze tří pacientů (v 1 cyklu); únava 1.–2. stupně byla přítomna v případě 2 pacientů (3 cykly).

- 5 Při podání množství 200 mg/m² bylo zaznamenáno: nucení k zvracení druhého stupně v případě 2 pacientů (2 cykly), zvracení 1.–2. stupně v případě 2 pacientů (3 cykly) a únava druhého stupně v případě 1 pacienta (2 cykly).

- 10 Při podání množství 400 mg/m²: nucení k zvracení 2.–3. stupně vznikalo v případě 2 pacientů (2 cykly) a zvracení druhého stupně v případě jednoho pacienta (1 cyklus). Mírná lokální bolest v místě portu katétru a mírná alopecie byly zaznamenány v případě jednoho pacienta (1 cyklus).

- 15 Při podání množství 600 mg/m² bylo zaznamenáno: nucení k zvracení 1.–2. stupně v případě 2 pacientů (2 cykly), únava druhého stupně v případě 1 pacienta (2 cykly) a mírná alopecie v případě 1 pacienta (2 cykly).

Při podání množství 800 mg/m²: nucení k zvracení prvního stupně, únava, mukozitida a horečka vznikaly v případě 1 pacienta (1 cyklus každý).

- 20 Nebyly zaznamenány žádné jiné vedlejší účinky stupně 3–4.

- 25 Mírné až střední (stupeň 1–2) zvýšení transamináz (u kterého se usuzovalo, že je spojené s podáním studovaného léku) bylo pozorováno při podání množství 200 mg/m² (2/3 pacientů), při podání množství 400 mg/m² (2/3 pacientů; třetí pacient ukázal zvýšení 2.–3. stupně transamináz pravděpodobně v důsledku používané technologie IHA), a při podání množství 600 mg/m² v případě 2 ze 3 pacientů. Zvýšení 3. stupně transamináz bylo zaznamenáno v případě pacienta, který byl léčen podáním množství 800 mg/m².

- 30 Maximální zvýšení transamináz se objevilo během prvního týdne po léčbě. Zvýšení bilirubinemií stupně 2 byla pozorována počínaje podávaným množstvím 100 mg/m², ale neusuzovalo se, že jsou spojená s podáním studovaného léku.

- 35 Jiné těžké laboratorní abnormality, které byly bez souvislosti s nádorem, spočívaly ve dvou stupních 3 hyperglykémie pozorovaných v případě dvou pacientů, kteří byli léčeni při podání množství 200 mg/m² (přetrvávající od počátku studie u jednoho diabetického pacienta a post prandiální u jiného pacienta).

Účinnost

- 40 Dvě objektivní odezvy nádoru byly pozorované v případě jater při podání množství 200 mg/m² v případě pacientů s HCC.

- 45 Pacient měl při vstupu do studie jaterní onemocnění, které bylo měřitelné na základě NMR (celkově 17,75 cm²); po 2 IHA cyklech, bylo dosaženo částečné odezvy (Partial Response – PR) (redukce o více než 86 %); PR byla potvrzena po čtvrtém IHA cyklu a vedla až k úplné odezvě (Complete Response – CR) po šestém IHA cyklu; u pacienta byla přerušena terapie a nyní je bez relapsu a jeho stav se nemění.

- 50 Druhý pacient měl na počátku studie mnohočetné jaterní léze (největší měla 6 cm v průměru, hodnoceno za pomoci Ctscanu). Také v tomto případě, byla pozorovaná částečná odezva po 2 IHA cyklech a byla potvrzena po třetím IHA cyklu (největší léze byla snížena o 50 % v průměru). I přes extrahepatální progresi nádoru (kost), dostal pacient další IHA léčbu, po které se u něj s terapií přestalo. Dva měsíce později byl opětovně proveden Ctscan jater a předchozí nález v případě největší léze byl potvrzen zatímco v případě nejmenších lézí došlo ke zvýšení jejich velikosti.

U třetího HCC pacienta, který byl léčen podáním množství 800 mg/m², byla zaznamenána malá odezva po 3 cyklech.

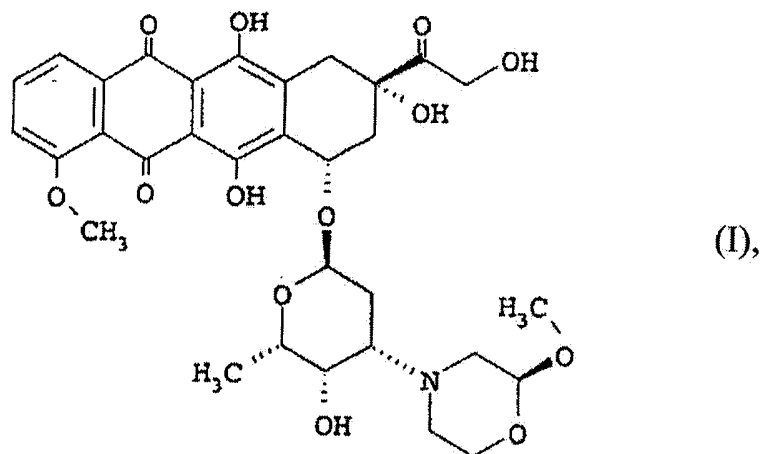
- 5 Tato data o účinnosti poukazují na to, že MMDX chemoterapie cestou arteria hepatica je účinnou pro pacienty s rakovinami jater při mnohem menším dávkování MMDX, než které je běžné u podání intravenózní cestou a že silně snižuje nebezpečné systémové vystavení a tudíž toxicitu MMDX.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Použití metoxymorfolino doxorubicinu (MMDX) obecného vzorce I



pro přípravu léčiva pro intrahepatální podání pro léčbu lidského nádoru jater.

- 20 2. Použití podle nároku 1, kde se nádor jater primárně vztahuje k játrům.
3. Použití podle nároku 2, kde se nádor jater, který se primárně vztahuje k játrům, je hepatocelulární karcinom (HCC) nebo cholangiokarcinom.
- 25 4. Použití podle nároku 1, kde nádorem jsou jaterní metastázy.
5. Použití podle jednoho z předcházejících nároků, kde se MMDX podává intrahepatálně cestou arteria hepatica.
- 30 6. Použití podle jednoho z předcházejících nároků, kde je MMDX podáván jako infuze po dobu od 15 minut do 30 minut každé 4 týdny.
7. Použití podle jednoho z nároků 1 až 6, kde je MMDX podáván jako 5–10 minutový bolus každých 8 týdnů.
- 35 8. Použití podle jednoho z předcházejících nároků, kde je MMDX podáván s činidlem, které zůstává selektivně v jaterním nádoru po své injekci cestou arteria hepatica.
- 40 9. Použití podle nároku 8, kde je činidlem jodizovaný olej.

10. Použití podle jednoho z předcházejících nároků, kde je MMDX podáván v dávce od množství 100 mg/m² do 1000 mg/m².

5 11. Použití podle nároku 10, kde je MMDX podáván v dávce v množství od 100 mg/m² do 800 mg/m².

12. Použití podle nároku 11, kde dávka je 200 mg/m².

10 13. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou látku MMDX a farmaceuticky přijatelné činidlo, které zůstává selektivně v rakovině jater po své injekci do arteria hepatica.

15 14. Farmaceutická kompozice podle nároku 13, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že činidlem je jodizovaný olej.

15 15. Použití farmaceutické kompozice podle nároku 13 nebo 14 pro přípravu léčiva pro léčbu nádoru jater.

20 16. Použití farmaceutické kompozice, která obsahuje jako účinnou látku MMDX a farmaceuticky přijatelné činidlo, které zůstává selektivně v rakovině jater po své injekci do arteria hepatica, pro přípravu léčebného přípravku pro intrahepatální podání v léčbě lidského nádoru jater.

17. Použití podle nároku 16, kde je činidlem jodizovaný olej.

25

Konec dokumentu

30