



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321091

(13) B1

(51) Int Cl.

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19972968	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1996.10.24 PCT/IB96/01485
(22)	Inng.dag	1997.06.25	(85)	Videreføringsdag	1997.06.25
(24)	Løpedag	1996.10.24	(30)	Prioritet	1995.10.26, US, 7071 1996.02.29, US, 608776 1996.10.16, US, 733142
(41)	Alm.tilgj	1997.07.23			
(45)	Meddelt	2006.03.13			
(73)	Innehaver	Baker Norton Pharmaceuticals Inc , 4400 Biscayne Boulevard, Miami, FL 33137-3227, US			
(72)	Oppfinner	Samuel Broder, , Fort Lauderdale, FL, US Kenneth L. Duchin, Fort Lauderdale, FL, US Sami Selim, 17 Camellia, Irvine, CA 92620, US			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS , Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av en kombinasjon av et oralt biotilgjengelig forsterkende middel og taxan til fremstilling av et medikament, sammensetning og sett som omfatter en slik kombinasjon			
(56)	Anførte publikasjoner	Keller R.P., "Pharmacologic interactions between the resistance modifying cyclosporine SDZ PSC 833 and etoposide (VP 16-213) enhance in vivo cytostatic activity and toxicity" Int. J. Cancer (1992) 51, 433-438 (1992) WO 95/20980 A1			
(57)	Sammendrag				

Fremgangsmåte for øking av biotilgjengeligheten etter oral administrasjon av et farmakologisk aktivt ønsket middel, spesielt et antitumor eller antineoplastisk middel, som viser dårlig eller inkonsistent oral biotilgjengelighet (f.eks. paclitaxel, docetaxel eller etoposid), omfatter den orale ko-administrasjon til en mammalsk pasient av det ønskede middelet og en oral biotilgjengelighetsforsterkende mengde (f.eks. cyclosporin A, cyclosporin D, cyclosporin F eller ketoconazol). Forsterkningsmiddelet kan bli administrert oralt fra 0,5 til 24 timer før den orale administrasjonen av en eller flere doser av det ønskede middelet, hovedsakelig samtidig med det ønskede middelet eller både før og hovedsakelig samtidig med det ønskede middelet. En fremgangsmåte for behandling av mammalske pasienter som lider av sykdommer som er responsive overfor ønskede midler med dårlig oral biotilgjengelighet såvel som orale doseringsformer inneholdende slike ønskede midler, orale kombinasjonsdoseringsformer inneholdende biotilgjengelighetsforsterkende midler og sett inneholdende forsterker og doseringsformer inneholdende det ønskede middelet og doseringsinformasjon for ko-administrasjonen av det samme, blir beskrevet.

Bakgrunn for oppfinnelsen

1. Oppfinnelsens felt.

Oppfinnelsen angår anvendelse av en kombinasjon av et oralt biotilgjengelig
5 forsterkende middel og taxan til fremstilling av et medikament for behandling av cancer, tumor, neoplastisk vekst eller ukontrollert vev- eller celleproliferasjon etter vevskade. Videre vedrører oppfinnelsen en sammensetning som er egnet for oral administrering, som omfatter effektive mengder av et taxan og et biotilgjengelig forsterkende middel, samt et sett som omfatter en oral doseringsform inneholdende et forsterkende middel og
10 en oral doseringsform inneholdende et taxan, eller en forenet oral doseringsform som inneholder både det forsterkende midlet og taxanet.

2. Beskrivelse av kjent teknikk.

Mange verdifulle farmasøytisk aktive forbindelser kan ikke administreres effektivt via
15 den orale vei på grunn av dårlig systemisk absorpsjon fra gastrointestinaltrakten. Alle disse farmasøytiske midlene blir derfor generelt administrert via intravenøse eller intramuskulære veier, noe som krever intervensjon av en lege eller annet medisinsk personale, gir betydelig ubehag og potensiell lokal trauma for pasienten og til og med krever administrasjon i sykehus med kirurgisk tilgang ved visse IV infusjoner.

20

Det er spekulert i at det i noen tilfeller er den dårlige biotilgjengeligheten til et medikament etter oral administrasjon, et resultat av aktiviteten av en multimedikament transportør, et membranbundet P-glykoprotein, som virker som en energiavhengig transportør eller utslippspumpe for å redusere den intracellulære akkumuleringen av
25 medikamentet ved å sende xenobiotika ut fra cellen. Dette P-glykoproteinet er identifisert i normalt vev i sekretorisk endoteillium, slik som galleveggen, brush border på tubuli-kontoriprosimales i nyrene og luminaloverflate i tarmene og vaskulære endoteliale celler som utgjør blod-hjernebarrieren, placenta og testis.

30 Det er antatt at P-glykoproteinutløpspumpen forhindrer visse farmasøytiske forbindelser fra å gå over de mukusale cellene i tynntarmen og derfor hindre dem i å bli absorbert inn i den systemiske sirkulasjon. Et antall kjente ikke-cytotoksiske farmakologiske midler er vist å hemme P-glykoprotein, inkludert cyklosporin A (også kjent som cyklosporin), verapamil, tamoxifen, quinidin og fenotiatsinere, blant andre. Mange av disse studiene
35 var rettet mot oppnåelse av større akkumuleringer av cytotoxiske medikamenter inni tumorceller. Faktisk har kliniske tester blitt utført for å studere effekten av cyklosporin på farmakokinetikken og toksisiteten til paclitaxel (Fisher et al., Proc. AM. Soc.

Clin.Oncol., 13: 143, 1994, doxorubicin (Bartlett et al., J. Clin. Onc. 12: 835-842, 1994); og etoposide (Lum et al., J. Clin. Inc. 10: 1635-42, 1992), som alle er anti-cancer midler som er kjent for å være utsatt for multimedikamentresistens (MDR). Disse testene viste at pasienter som mottar intravenøs cyklosporin før eller sammen med anti-cancer medikamentene, hadde høyere blodnivå av disse medikamentene, sannsynligvis på grunn av redusert fjerning av kroppen og viste den forventede toksisiteten ved et betydelig lavere doseringsnivåer. Disse funnene syntes å indikere at samtidig administrasjon av cyklosporinen undertrykket MDR-virkningen av P-glykoprotein, for muliggjøring av større intracellulær akkumulering av de terapeutiske midlene. For en generell diskusjon av farmakologiske implikasjoner ved anvendelse av P-glykoproteininhibitorer, se Lum et al., Drug resist. Clin. Onc. Hemat., 9: 319-336 (1995); Schinkel et al., Eur. J. Cancer, 31A: 1295-1298 (1995).

I de ovenfor beskrevne studiene som angår anvendelsen av cyklosporin for å øke blodnivåene av farmasøytiske midler som er utsatt for P-glykoprotein mediert resistens, ble de aktive midlene og cyklosporinet administrert intravenøst. Det ble ikke foreslått i disse publikasjoner et cyklosporin eller andre stoffer som er antatt å hemme P-glykoprotein-utløps-pumpen, kunne bli administrert oralt for betydelig å øke biotilgjengeligheten til oralt administrert anti-cancer medikamenter og andre farmasøytiske midler som i seg selv blir dårlig absorbert fra tarmen uten å produsere sterkt toksiske bieffekter. Faktisk ble det i oversiktsartikkelen for 1995 av Lum et al., sitert ovenfor, vist at samtidig IV administrasjon av MDR-inhibitorer og kjemoterapeutiske midler som var utsatt for MDR, økte toksisitetsnivåer og ga pasienten alvorlige bivirkninger. Schinkel et al. Nevnte kort det faktum at MDR1 og P-glykoprotein er rikholdig tilstede i de mukosale cellene i tarmen og at dette kan påvirke den orale biotilgjengeligheten til P-glykoproteinsubstrat-medikamenter, men det ble ikke foreslått eller antydnet at den orale administrasjonen av MDR undertrykkende midler kunne forbedre biotilgjengeligheten av oralt utilgjengelige midler. Videre, advarte Lum et al., på samme måte som Schinkel et al., om at P-glykoproteininhibitorer dramatisk kan øke toksisiteten i kjemoterapipasienter og måtte derfor bli benyttet med forsiktighet.

I en tidligere publikasjon viste Schinkel et al., at absorposjon av oralt intatt ivermectin ble øket i mus som var homosygot for en ødeleggelse av MDR1 a genet sammenlignet med normale mus, noe som demonstrerer at P-glykoprotein spiller en viktig rolle i reduksjon i biotilgjengeligheten av dette middelet (Cell, 77: 491-502, 1994). I tillegg,

viste denne studien også at penetreringen av vinblastin inn i forskjellige vev ble øket i mutantmusen.

- Ingen av de publiserte studiene gir noen regimer for implementering av den effektive
- 5 orale administrasjonen av ellers dårlig biotilgjengelige medikamenter, dvs indikerer at de respektive doserområdene og tiden for administrasjon for spesifikke målmedikamenter og biotilgjengelighetsøkende midler eller demonstrerer hvilke MDR-inhiberende midler som er best tilpasset for fremming av oral absorpsjon av hvert målmedikament eller klassemedikamenter.
- 10 Metoder beskrevet i teknikken for økning av tarmabsorpsjon av medikamenter som tidligere har blitt administrert parentalt, fokuseres generelt på anvendelsen av bruk av permabilitet og oppløselighet som fremmende midler, eller ko-administrasjon ved intraluminal perfusjon i tynntarmen eller ved intravenøs vei for P-glykoprotein-
- 15 inhibitorer, f.eks. Leu et al., Cancer Chemother. Pharmacol., 35: 432-436, 1995 (perfusjon eller IV-infusjon av quinidin undertrykker uttømmingen av etoposid inn i lumen av den gastrointestinale trakt fra blodet). Disse metodene har imidlertid flere ulemper. Midler som øker oppløselighet og permeabilitet er ofte enten upraktiske eller ineffektive for oral administrasjon i de dosene som er nødvendige og kan forstørre den
- 20 farmakologiske aktiviteten til målmedikamentet. Parenteral administrasjon av P-glykoproteininhibitorer i terapeutiske (eller nær-terapeutiske) doser til mennesker kan forårsake alvorlige kliniske konsekvenser. For quinidin f.eks., kan IV administrasjon forårsake arrytmie, perifer vasodilatering, magebesvær og lignende.
- 25 I publisert PCT søknad WO 95/20980 (publisert 10. august 1995), beskriver Benet et al. en angivelig fremgangsmåte for øking av biotilgjengeligheten til oralt administrerte hydrofobiske farmasøytiske forbindelser. Denne fremgangsmåten omfatter oral administrasjon av slike forbindelser til pasienter samtidig med en bioforbedrer omfattende en inhibitor av cytokrom P450 3A enzym eller en inhibitor for P-
- 30 glykoproteinmediert membrantransport. Benet et al., fremskaffer imidlertid faktisk ingen midler for identifisering av hvilke biotilgjengelighetsøkende midler som vil forbedre tilgjengeligheten av spesifikke "mål" farmasøytiske forbindelser, de indikerer heller ikke spesifikke doseringsmengder, planer eller regimer for administrasjon av forbedrer eller målmedikamenter. Selv om Benets søknad opplyser flere dusin av potensielle
- 35 forbedrere (P450 3A inhibitorer) og målmedikamenter (P450 3A substrater), er den faktisk den eneste kombinasjonen av forbedrer og målmedikament som er støttet av noe

eksperimentelt bevis i søknaden, ketakonazol som forbedrer og cyklosporin A som målmedikamentet.

- Ved beskrivelse av de generelle karakteristikene til forbindelsene som kan bli benyttet som bioforbedrere ved reduksjon av P-glykoproteintransportaktivitet, indikerer Benet et al. at disse er hydrofobe forbindelser som generelt, men ikke nødvendigvis, omfatter to ko-planare aromatiske ringer, en positivt ladd nitrogengruppe eller en karbonylgruppe, en klasse som omfatter et enormt antall forbindelser hvorav de fleste ikke vil gi den ønskede absorpsjonsøkende aktiviteten for spesifikke ønskede midler. Videre, omfatter klassene av ønskede midler beskrevet av Benet et al., de fleste av de farmasøytiske midlene opplistet i Physicians' Desk Reference. Disse inklusjonskriteriene er uten verdi for medisinsk personale som søker sikre, praktiske og effektive fremgangsmåter for oral administrering av spesifikke farmasøytiske midler.
- En videre svikt ved beskrivelsen til Benet et al. er standarden benyttet for bestemmelse om biotilgjengeligheten til et medikament som blir dårlig absorbert etter oral administrasjon, har blitt forbedret. Benet et al. indikerer at alle P-glykoproteinhibiterende midler som når de er tilstede i tarmen i en gitt konsentrasjon, reduserer transmembrantransporten av Rhodamin 123 av P-glykoproteinet i brush border membranvesikler eller P-glykoprotein inneholdende celler med 10% eller mer, kan blir ansett å være et bioforbedrende middel med den konsentrasjon og kan bli benyttet ved utførelsen av oppfinnelsen. En økning på kun 10% absorpsjon fra tarmen av et ellers ikke absorberbart middel, er imidlertid inadekvat for å gjøre middelet farmasøytisk verdifullt for noe formål. Ifølge retningslinjene til The Federal Food and Drug Administration, er faktisk to farmasøytiske formuleringer inneholdende det samme aktive stoffet, men som adskiller seg i deres biotilgjengelighetsnivåer ved -20%/+25%, enda er ansett bioekvivalente for de fleste medikamenter. En -20%/+25% forskjell i konsentrasjon av aktiv ingrediens i blodet er ikke klinisk signifikant. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Dept. Of HHS, 14th ed. 1994). Når FDA bestemmer at to farmasøytiske formuleringer er bioekvivalente, anser leger og farmasøyter dem fritt substituerbare for hverandre.
- Generelt, gir Benet et al. ingen lære som kan bli fulgt av fagmannen innen den medisinske og farmasøytiske teknikk for å identifisere passende kombinasjoner av bioforbedrer og ønsket medikament eller å designe spesifikke behandlingsregimer og planer som vil gjøre de ønskede midlene terapeutisk effektive etter oral administrasjon.

En sikker og likevel effektiv fremgangsmåte for øking av den systemiske tilgjengeligheten etter oral administrasjon av medikamenter som i dag kun blir administrert parenteralt da de ikke blir absorbert tilstrekkelig eller konsistent når administrert ved en oral vei, er nødvendig og har enda ikke blitt fremskaffet ved den kjente teknikk.

5

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- Det er nå overraskende blitt oppdaget og eksperimentelt verifisert at visse midler som tilsynelatende hemmer P-glykoproteinmedikament-transportaktivitet, spesielt
- 10 cyklosporiner, kan bli benyttet for å øke betydelig biotilgjengeligheten til ellers dårlig tilgjengelige eller ikke-tilgjengelige farmasøytiske midler, f.eks. anticancermedikamentene paclitaxel (tidligere kjent som taxol), så vel som dets analoger og derivater, og etoposid.
- 15 Foreliggende oppfinnelse angår ifølge ett av aspektene en anvendelse av en kombinasjon av et oralt biotilgjengelig forsterkende middel og taxan til fremstilling av et medikament for behandling av cancer, tumor, neoplastisk vekst eller ukontrollert vev- eller celleproliferasjon etter vevskade, der det forsterkende middel er valgt fra gruppen bestående av cyklosporiner, ketoconazol, dexverapamil, verapamil, dipyridamol,
- 20 amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nicardipin, etakrynsyre, propafenon, amiloridin, melldrøyealkaloider, cefoperazon, tracyklin, klorokin, fosfomycin, ivermectin, tamoxifen, VX-710, VX-853, genistein og beslektede isoflavanoider, calfostin, ceramider, morfin, morfinkongener, andre opioider og opioidantagonister.
- 25 Ifølge et annet aspekt, angår oppfinnelsen en sammensetning som er egnet for oral administrering, som omfatter effektive mengder av et taxan, og et biotilgjengelig forsterkende middel, der det forsterkende middel er valgt fra gruppen bestående av cyklosporiner, ketoconazol, dexverapamil, verapamil, dipyridamol, amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nicardipin, etakrynsyre, propafenon, amiloridin,
- 30 melldrøyealkaloider, cefoperazon, tracyklin, klorokin, fosfomycin, ivermectin, tamoxifen, VX-710, VX-853, genistein og beslektede isoflavanoider, calfostin, ceramider, morfin, morfinkongener, andre opioider og opioidantagonister.
- Oppfinnelsen angår også farmasøytiske sett som omfatter en oral doseringsform som inneholder et forsterkende middel og en oral doseringsform som inneholder et taxan, eller en forenet oral doseringsform som inneholder både det forsterkende middelet og taxanet, der det forsterkende middel er valgt fra gruppen bestående av cyklosporiner,

ketoconazol, dexverapamil, verapamil, dipyridamol, amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nicardipin, etakrynsyre, propafenon, amiloridin, melldrøyealkaloider, cefoperazon, tracyklin, klorokin, fosfomycin, ivermectin, tamoxifen, VX-710, VX-853, genistein og beslektede isoflavanoider, calfostin, ceramider, morfin, morfinkongener, andre opioider og opioidantagonister, som ytterligere omfatter et innlegg som inneholder trykt doseringsinformasjon for ko-administreringen av det forsterkende middelet og taxanet.

10 KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE

FIG. 1 er en kurve som reflekterer nivåene av paclitaxel i serumprøver tatt over en 6 - 8 timers periode fra tre grupper av rotter: en gruppe administrert kun paclitaxel ved intravenøs administrering, en annen gruppe administrert kun oral paclitaxel og en tredje gruppe administrert oral paclitaxel med oral cyklosporin A (heretter referert til som CsA) med doser før og umiddelbart etter paclitaxeldosen.

FIG. 2 er en kurve som sammenligner nivåene av paclitaxel i serum tatt fra to av de tre gruppene av rotter angitt i FIG. 1: gruppen er administrert oral paclitaxel alene og gruppen administrert oral paclitaxel med tidligere og samtidige doser av oral cyklosporin.

FIG. 3 er en kurve som viser nivåene av paclitaxel i serumprøver tatt over en 24 timers periode fra to grupper av rotter: en gruppe (A) administrert cyklosporin oralt en time før kombinasjonen av cyklosporin pluss oral paclitaxel og den andre gruppen (F) administrert oral cyklosporin alene en time før oral paclitaxel.

FIG. 4 er en kurve som reflekterer nivåene av paclitaxel i serumprøver fra to grupper rotter: en gruppe (G) administrert paclitaxel IV tre timer etter en oral dose cyklosporin og den andre gruppen (H) administrert kun paclitaxel IV.

FIG. 5 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra tre grupper rotter over en 24 timers periode: en (Gruppe A) administrert kun radioaktivt merket paclitaxel IV, en andre (Gruppe B) administrert kun radioaktivt merket paclitaxel oralt og en tredje gruppe (Gruppe C) administrert radioaktivt merket paclitaxel oralt med oral cyklosporindoser før og umiddelbart etter paclitaxeldosen.

FIG. 6 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra de individuelle grupper rottene i Gruppe B (definert med hensyn på FIG. 5).

5 FIG. 7 er en kurve som reflekterer nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra de individuelle rottene i Gruppe C (definert med hensyn på FIG. 5).

FIG. 7A er en kurve som reflekterer nivåene av total radioaktivitet og uforandret paclitaxel detektert i helblodprøver tatt fra en gruppe på 10 rotter over en periode på 24 timer, hvor nevnte gruppe har blitt administrert radioaktivt merket paclitaxel (9 mg/kg) 10 oralt med oral cyclosporindoser (5 mg/kg) før og umiddelbart etter paclitaxeldosen.

FIG. 7B er en kurve som viser nivåene av total radioaktivitet og paclitaxel-metabolitter 1, 2 og 3 detektert i helblodprøver tatt av gruppen på 10 rotter definert med hensyn på FIG. 7A over en 24 timers periode.

15

FIG. 8 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra tre grupper rotter over en periode på 24 timer: en gruppe administrert 10 mg/kg verapamil oralt som et forbedringsmiddel, en annen administrert progesteron oralt som forbedringsmiddel og en tredje administrert dipyrimadol oralt som et forbedringsmiddel, 20 hvor hver gruppe er administrert en oral dose av det samme forbedringsmiddelet en time senere umiddelbart etter en oral dose radioaktivt merket paclitaxel.

FIG. 9 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en 24 timers periode fra rotter fra den første gruppen definert i FIG. 8 (administrert 10 25 mg/kg verapamil oralt), en andre gruppe rotter administrert oralt radioaktivt merket paclitaxel alene og en gruppe rotter administrert cyclosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oralt paclitaxel.

FIG. 10 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt 30 over en periode på 24 timer fra rottene fra den andre gruppen definert i FIG. 8 (administrert oralt progesteron), en gruppe rotter administrert radioaktivt merket oralt paclitaxel alene og en gruppe rotter administrert cyclosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oralt paclitaxel.

35 FIG. 11 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en periode på 24 timer fra rotter fra en tredje gruppe definert i FIG. 8 (administrert dipyrimidamol oralt), en gruppe rotter administrert radioaktivt merket oralt paclitaxel alene

og en gruppe rotter som mottok cyklosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oralt paclitaxel.

FIG. 12 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra tre grupper rotter over en 24 timers periode: en gruppe administrert 100 mg/kg verapamil oralt² som et forbedringsmiddel, en andre administrert megestrolacetat (markedsført som MEGACE[®] av Bristol-Myers Squibb Oncology) oralt som et forbedringsmiddel og en tredje administrert ketoconazol oralt som et forbedringsmiddel, hvor gruppen ble administrert den samme orale dosen av det samme forbedringsmiddelet en time senere umiddelbart etter en oral dose radioaktivt merket paclitaxel.

FIG. 13 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en periode på 24 timer fra rotter av den første gruppen definert med hensyn på FIG. 12 (administrert 100 mg/kg verapamil oralt), en gruppe rotter administrert radioaktivt merket oral taklitaxel alene og en gruppe rotter administrert cyklosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oralt paclitaxel.

FIG. 14 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en periode på 24 timer fra rotter av den andre gruppen definert med hensyn på FIG. 12 (administrert megestrolacetat oralt), en gruppe rotter administrert radioaktivt merket oral paclitaxel alene og en gruppe rotter administrert som cyklosporin oralt en time før og en umiddelbart etter radioaktivt merket oralt paclitaxel.

FIG. 15 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en periode på 24 timer fra rotter fra den tredje gruppen definert med hensyn på FIG. 12 (administrert ketoconazol oralt), en gruppe rotter administrert radioaktivt merket oral paclitaxel alene og en gruppe rotter som mottok cyklosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oral paclitaxel.

FIG. 16 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en periode på 24 timer fra rottene fra den første gruppen definert med hensyn på FIG. 8 (administrert 10 mg/kg verapamil), den første gruppen definert med hensyn på FIG. 12 (administrert 100 mg/kg verapamil), en gruppe rotter som mottok radioaktivt

² Som vist i FIG 12, overlevde ikke rottene i gruppen som mottok høydose verapamil lenger enn omkring 8 timer

merket oral paclitaxel alene og en gruppe rotter som mottok cyklosporin oralt en gang en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oral paclitaxel.

5 FIG. 17 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt over en periode på 24 timer fra rottene i den andre gruppen definert med hensyn på FIG. 8 (administrert progesteron oralt), den andre gruppen definert med hensyn på FIG. 12 (administrert megestrolacetat oralt), en gruppe rotter som mottok radioaktivt merket oral paclitaxel alene og en gruppe rotter som mottok cyklosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oral paclitaxel.

10

FIG. 17A er en kurve som viser en sammenligning av dose responskurver i en gruppe rotter som mottok cyklosporin oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oral paclitaxel med en gruppe rotter som mottok ketoconazol oralt en time før og igjen umiddelbart etter radioaktivt merket oral paclitaxel.

15

FIG. 17B er en sammenligning av AUC_{0-24} -verdier bestemt med hensyn på de samme to gruppene av rotter.

20 FIG. 20 er en kurve som viser den gjennomsnittlige kumulative % dose radioaktivitet detektert i avføring og urin til tre grupper rotter over en periode på 168 timer: en gruppe administrert kun radioaktivt merket paclitaxel IV, en annen administrert kun radioaktivt merket paclitaxel oralt og en tredje administrert radioaktivt merket paclitaxel oralt med orale cyklosporindoser før og umiddelbart etter paclitaxeldosen.

25 FIG. 21 er et søylediagram som viser gjennomsnittlig ppm-verdier for paclitaxel-ekvivalenter detektert i blod og plasma fra de tre gruppene av rotter definert med hensyn på FIG. 20 168 timer (7 dager) etter administrasjon av paclitaxel.

30 FIG. 22 er et søylediagram som viser gjennomsnittlige ppm-verdier paclitaxel-ekvivalenter detektert i forskjellige vev (lever, nyrer, testikler og skrott) fra tre grupper rotter definert med hensyn på FIG. 20 168 timer (7 dager) etter administrasjon av paclitaxel.

35 FIG. 23 er et søylediagram som viser de gjennomsnittlige ppm-verdiene av paclitaxelekvivalenter detektert i forskjellige vev (muskel, pancreas, ben, lunge og sædvesikler) fra tre grupper av rotter definert med hensyn på FIG. 20 168 timer (7 dager) etter administrasjon av paclitaxel.

FIG. 24 er et søylediagram som viser de gjennomsnittlige ppm-verdiene paclitaxel-ekvivalenter detektert i forskjellige vev (hjerne, hjerte, gastrointestinaltrakt, milt og prostata) fra de tre gruppene av rotter definert med hensyn på FIG. 20 168 timer (7
5 dager) etter administrasjon av paclitaxel.

FIG. 25 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra de tre gruppene av rotter over en periode på 24 timer: en gruppe administrert
10 cyklosporin D oralt både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel, en annen gruppe administrert cyklosporin G oralt både en time før og umiddelbart etter en dose av radioaktivt merket paclitaxel og en tredje gruppe administrert cyklosporin A både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel.

15 FIG. 26 er en kurve som viser nivåene av radioaktivt detektert i helblodprøver tatt fra de tre gruppene av rotter over en periode på 24 timer: en gruppe administrert ketoconazol oralt både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel, en annen gruppe administrert kombinert oral dose cyklosporin A og ketoconazol både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel, og en
20 tredje gruppe administrert cyklosporin A både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel.

FIG. 27 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt av tre grupper rotter over en periode på 24 timer: en gruppe administrert kaptopril oralt
25 både to timer før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel, en annen gruppe av administrert cyklosporin A både en time før og umiddelbart etter en oraldose av radioaktivt merket paclitaxel og en tredje gruppe administrert oralt radioaktivt merket paclitaxel alene.

30 FIG. 28 viser radioaktivitetsprofilen fra et HPLC-plasma ekstrakt fra rottene i gruppe C definert med hensyn på FIG. 5.

FIG. 29 er en kurve som viser nivåene av radioaktivitet detektert i helblodprøver tatt fra fire grupper rotter over en periode på 24 timer: en gruppe administrert 10 mg/kg
35 cyklosporin D oralt både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel, en annen gruppe administrert 10 mg/kg av cyklosporin F oralt både en time før og umiddelbart etter en oral dose radiaktivt merket paclitaxel, en tredje

gruppe administrert 5 mg/kg cyklosporin D både en time før og umiddelbart etter en oral dose radioaktivt merket paclitaxel og en fjerde gruppe administrert 5 mg/kg cyklosporin F både en time før og umiddelbart etter en oral dose av radioaktivt merket paclitaxel.

- 5 FIG. 32 er en kurve som viser nivåene av detektert radioaktivitet i helblodprøver tatt fra de tre gruppene rotter over en periode på 24 timer: en (Gruppe A) administrert kun radioaktivt merket paclitaxel IV, en annen gruppe (Gruppe B) administrert kun radioaktivt merket paclitaxel oralt og en tredje gruppe (Gruppe C) administrert radioaktivt merket paclitaxel oralt med oral cyklosporindoser før og umiddelbart etter
- 10 paclitaxeldosen.
FIG. 33 er en kurve som viser nivåene av uforandret radioaktivt merket paclitaxel detektert i helblodprøver tatt fra de tre gruppene rotter definert med hensyn på FIG. 32 fra 1 - 24 timer etter dosering.
- 15 FIG. 34 er en kurve som viser nivåene av uforandret radioaktivt merket paclitaxel detektert i helblodprøver tatt fra 0 - 12 timer etter dosering fra rotter i Gruppe A definert med hensyn på FIG. 32 og fra en fjerde gruppe rotter (Gruppe D) administrert radioaktivt merket paclitaxel IV med cyklosporindoser før og umiddelbart etter paclitaxeldosen, hvor ordinaten til nevnte kurve løper fra 0 - 30 paclitaxel ppm.
- 20 FIG. 35 er en kurve som viser nivåene av uforandret radioaktivt merket paclitaxel detektert i helblodprøver tatt fra 1 - 12 timer etter dosering fra rottene i Gruppe A definert med hensyn på FIG. 32 og Gruppe D definert med hensyn på FIG. 34, hvor ordinaten på kurven løper fra 0,000 - 5,000 ppm paclitaxel.
- 25 FIG. 36 - 41 er prosesskjemaer for ekstrahering og utskilling av radioaktiviteten fra sammensetningen (homogenatet) av forskjellige organer fra rottene i Gruppene henholdsvis A og C, som definert med hensyn på FIG. 32.
- 30 FIG. 42 er en kurve som reflekterer nivåene av paclitaxel detektert i plasmaprøver tatt ved de angitte tidsintervallene fra en gruppe på 10 rotter på den tredje og fjerde dagen av et regime hvor de ble administrert to ganger daglig i en oral dose (5mg/kg) cyklosporin og en time senere, kombinasjonen av den samme dosen oral cyklosporin pluss oral paclitaxel (3 mg/kg).

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse angår generelt økningen av den orale administrasjonen og biotilgjengeligheten etter oral administrasjon av farmasøytiske aktive midler, spesielt midler som blir dårlig absorbert eller ikke absorbert fra gastrointestinaltrakten eller tarmen. En foretrukken utførelsesformen ved oppfinnelsen angår en anvendelse som angitt ovenfor for øking av den orale biotilgjengeligheten av antitumormidler, spesielt paclitaxel (nå markedsført som TAXOL[®] av Bristol-Myers Squibb Oncology Division) og dets derivater; andre taxaner; den halvsyntetiske paclitaxelanalogen (N-debenzoyl-N-tert-butoksykarbonyl-10-deacetyl paclitaxel) produsert under varmerket TAXOTERE[®] av Rhone-Poulenc Rorer S.A.)

Betegnelsene "oral biotilgjengelighet" og "biotilgjengelighet etter oral administrasjon" som benyttet heri refererer til den systemiske tilgjengeligheten (dvs. blod/plasmanivået) av en gitt mengde medikamenter administrert oralt til en pasient.

Paclitaxel er et naturlig diterpenprodukt isolert fra Stillehavs barlindtre (*Taxus brevifolia*). Det er et medlem av taxanfamilien terpener. Den ble først isolert i 1971 av Wani et al. (J. Am. Chem. Soc. 93:2325, 1971), som karakteriserte dets struktur ved kjemiske og røntgenkristallografiske metoder. En mekanisme for dens aktivitet angår paclitaxels evne til å binde tubulin og derved å hemme cancercellevekst. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature. 277:665-667 (1979); Kumar, J. Bio. Chem., 256: 10435-10441 (1981).

Paclitaxel har blitt godkjent for klinisk anvendelse i behandling av gjenstridig ovariecancer i USA (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989). Den er effektiv for kjemoterapi for forskjellige typer neoplasma inkludert bryst (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991) og har blitt godkjent også for behandling av brystcancer. Den er en potensiell kandidat for behandling av neoplasma i huden (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) og karsionomer i hode og nakke (Forastire et al. Sem. Oncol., 20:56, 1990). Forbindelsene viser også potensiale for behandling av polycystisk nyresykdom (Woo et al., Nature, 368:750, 1994), lungecancer og malaria.

Paclitaxel er kun svakt oppløselig i vann og har gitt betydelige problemer i utviklingen av passende injiserbare og infusjonsformuleringer som er anvendelig for anticancer-kjemoterapi. Noen formuleringer av paclitaxel for IV infusjon har blitt utviklet ved

anvendelse av kjemopor EL (polyetoksyliert amerikansk olje) som medikamentbærer på grunn av paclitaxels manglende evne til å oppløses i vann. For eksempel, har paclitaxel benyttet i klinisk testing under **AEGIS (overbygging)** av NCI, blitt formulert i 50% kjemopor EL og 50% dehydrert alkohol. Kjemopor EL er imidlertid, når administrert

5 intravenøst, selv toksisk og produserer vasodilatering, tungpustethet, slapphet, hypotensjon og død hos hunder. Den er også antatt å være ansvarlig for de allergitype-reaksjonene som ble observert under paclitaxeladministrasjon.

I et forsøk på å øke paclitaxels oppløselighet og utvikle sikrere kliniske formuleringer,

10 har det vært rettet studier mot syntesen av paclitaxelanaloger hvor 2' og/eller 7-
posisjonen er derivatisert med grupper som vil øke vannoppløseligheten. Disse
forsøkene har gitt promedikamentforbindelser som er mer vannoppløselige enn den
opprinnelige forbindelsen og som viser cytotoksiske egenskaper ved aktivering. En
viktig gruppe slike promedikamenter omfatter 2'-oniumsaltene av paclitaxel og

15 docetaxel, spesielt 2'-metylpyridiniummesylat (2'-MPM) saltene.

Paclitaxel blir meget dårlig absorbert når administrert oralt (mindre enn 1%) se Eiseman et al., Second NCI Workshop on Taxol and Taxus (Sept. 1992); Stuffness et al. in Taxol Science and Applications (CRC Press 1995). Eisenman et al. indikerer at paclitaxel har

20 en biotilgjengelighet på 0% ved oral administrasjon og Stuffnes et al. rapporterer at oral
dosering med paclitaxel ikke synes mulig da det ikke var tegn på antitumoraktivitet ved
oral administrasjon opp til 160 mg/kg/dag. Videre, har ingen effektiv metode blitt
utviklet for å muliggjøre den effektive administrasjonen av oral paclitaxel (dvs en
fremgangsmåte for øking av den orale biotilgjengeligheten til paclitaxel) eller av andre

25 orale taxaner eller paclitaxelanaloger slik som dose docetaxel som viser antitumor-
aktivitet. Av denne grunn har paclitaxel til nå ikke blitt administrert oralt til humane
pasienter og helt sikkert ikke under behandling av paclitaxelresponsive sykdommer.

Docetaxel har blitt kommersielt tilgjengelig som TAXOTER i parenteral form for

30 behandling av brystcancer. Til i dag har det i den vitenskapelige litteratur ikke blitt gitt
referanser til oral absorpsjon av docetaxel i dyr eller pasienter.

Etoposid er et halvsyntetisk derivater av podofyllotoxin og blir benyttet i behandling av
visse neoplastiske sykdommer, spesielt kjønnsellecancere (f.eks. testikkelcancer) og

35 small celle lungecancer (Loehrer, Sem. Onc., 19 no. 6, supp. 14, pp. 48-52, 1992). Den
er tilgjengelig i oral doseringsform (VEPESID kapsler, Bristol-Myers Squibb Oncology)

men blir ikke konsistent absorbert godt oralt (den gjennomsnittlige verdien for oral biotilgjengelighet for etoposidkapsler er omkring 50%).

5 Cyklosporiner er en gruppe ikke polare sykliske oligopepsider (noen av hvilke har immunundertrykkende aktivitet) produsert av arten Typocladium, inkludert f.eks. Topycladium inflatum Gams (tidligere betegnet Trichoderma polysporum), Topycladium terricola og andre fungi imperfecti. En hovedkomponent, cyklosporin A (cyklosporin eller CsA) har blitt identifisert blant flere andre mindre metabolitter, for eksempel cyklosporiner B til Z, noen av hvilke har betydelig lavere immununder-

10 trykkende aktivitet enn cyklosporin A. Et antall syntetiske og halvsyntetiske analoger har også blitt fremstilt. Se generelt Jegorov et al., Phytochemistry, 38: 403-407 (1995). Foreliggende oppfinnelse omfatter naturlig, halvsyntetiske og syntetiske analoger av cyklosporiner.

15 Cyklosporiner av neutrale lipofile, sykliske undekapeptider med molekylvekt på omkring 1200. De blir benyttet intravenøst eller oralt som immunundertrykkende midler, primært for organtransplantasjon og visse andre tilstander. Cyklosporiner, spesielt cyklosporin (cyklosporin A) er kjente inhibitorer for P-glykoprotein utløpspumpen så vel som for visse P450 degradative enzymer, men til dags dato har

20 ingen effektive regimer for anvendelse av denne egenskapen klinisk blitt utviklet til punktet for klinisk og kommersiell anvendelighet eller myndighetsgodkjenning.

Fra et mekanistisk synspunkt, har oralt administrert cyklosporin potensiale til å hemme P-glykoproteinpumpen i den øvre del av tynntarmen som er stedet hvor de fleste

25 medikamenter blir absorbert. Med intravenøs administrasjon av et medikament som blir sterkt metabolisert som cyklosporin, er det ikke mulig for den å opptre intakt i den regionene av tarmen hvor medikamentet normalt blir absorbert. Etter parental administrasjon blir cyklosporin ekstrahert av lever og går inn i gallen og tarmen distalt for dette området for optimal absorpsjon. En av de overraskende oppdagelsene ifølge

30 oppfinnelsen er at immunundertrykkelsen observert ved visse cyklosporiner ikke er utelukkende bundet til forbedring i oral biotilgjengelighet av terapeutiske midler. Cyklosporin F øker således biotilgjengeligheten av paclitaxel selv om, ifølge rapporter eller litteraturen, den ikke viser immunundertrykkende aktivitet. Stewart et al., Transplantation Proceedings, 20:(Supp.3) 989-992 (1988); Granelli-Piperno et al.,

35 Transplantation, 46:53S-60S (1988).

Ketoconazol er et vidt benyttet antifungalt imidazolderivat som har blitt benyttet til en viss grad i behandling av prostatacarcinoma. Ketoconazol har blitt vist med en av dets aktiviteter, og reversere MDR i sterkt resistente humane KB carcinomaceller (Siegsmund et al., *J. Urology*, 151:485-491, 1994), men kan også hemme de cytokrom

5 P-450 medikamentmetaboliserende enzymene.

Det har nå blitt oppdaget at mange farmasøytiske midler med dårlig oral absorpsjonsprofil kan effektivt bli administrert oralt med tilstrekkelig systemisk absorpsjon for å vise terapeutisk aktivitetsnivå, når nevnte midler blir ko-administrert oralt med en oral

10 dose av visse cyklosporiner eller andre midler som er kjent å hemme multimedikament-resistensen, medikamenttransport aktiviteten til en P-glykoprotein intracellulær pumpe, så vel som visse forbedrende midler hvis evne til å hemme P-glykoproteintransport ikke enda er blitt bestemt. En ytterligere overraskende oppdagelse ifølge oppfinnelsen er at under visse betingelser hører den orale administrasjonen til en mer ønskelig

15 farmakokinetisk profil, bedre vevspenetrering og høyere distribusjonsvolum av det ønskede terapeutiske middel.

Det er observert i dyrestudier at visse multimedikament resistensundertrykkende medikamenter slik som cyklosporin og ketoconazol, når administrert oralt umiddelbart

20 etter og/eller før medikamenter slik som paclitaxel og etoposid, øker absorpsjonen av siste medikamentene fra tarmen i en uventet og overraskende grad å resultere i at de terapeutiske nivåene blir oppnådd. Det er imidlertid ikke klart at disse observerte resultatene skyldes undertrykkelse av P-glykoproteinpumpen.

25 En annen mulig forklaring på den observerte økede biotilgjengeligheten til paclitaxel og etoposid er at det kan være interaksjon av nivået av medikamentmetaboliserende enzymer for cyklosporin og paclitaxel. Det er kjent at begge midler blir sterkt metabolisert av cytokrom P-450-systemet (f.eks. P.450 3A) som er konsentrert i leveren så vel som i tynntarmen. Det er sannsynlig at cyklosporin som ble administrert først kan

30 hemme disse enzymene slik at paclitaxel som er ikke-polar og lipofil, kan bli absorbert. I fravær av lokal hemming vil paclitaxel blir metabolisert til mer polare metabolitter som ikke vil over de mukosale cellene. Svikten i å demonstrere en farmakokinetisk interaksjon mellom cyklosporin og paclitaxel når cyklosporin ble gitt 3 timer før administrasjon av IV paclitaxel antyder at dekningsstedet var tarmlumen. Selv denne

35 teoretiske forklaringen forklarer ikke fullt den overraskende oppdagelsen at visse P-glykoproteininhibitorer (f.eks. cyklosporiner og ketoconazol) øker oral biotilgjengelighet av spesifikke ønskede medikamenter til høy grad, mens andre midler

er kjent å være aktive P-glykoproteinhibitorer viser liten aktivitet som oral absorpsjonsforbedrer for de samme ønskede medikamentene.

Denne teoretiske hemmingen av tarmmetabolismen av det ønskede middelet vil ha liten eller ingen effekt på systemiske blodnivåer når det ønskede middelet blir administrert intravenøst. Videre, da den primære effekten til orale absorpsjonsøkende midler kan være en lokal effekt i tarmlumen, skulle subterapeutiske doser være effektive i oppnåelse av den ønskede effekten. Dette er en viktig betraktning ved anvendelse av forbedringsmidler slik som cyklosporiner som vil ha kraftig immunundertrykkende aktivitet og kan gi toksisitetsproblemer hvis administrert ved høydosenivåer. Observasjonen at ikke-immunsuppressive cyklosporiner slik som cyklosporin F, enda vil virke som en oral forbedrer er av stor klinisk verdi.

Det er viktig å notere at selv om det her gis hypoteser om virkningsmekanismen som ligger til grunn for oppfinnelsen, vites ikke den faktiske mekanismen som er ansvarlig for de overraskende funnene som diskuteres her; og dette hindrer ikke fagmannen i utførelse av den beskrevne oppfinnelsen.

Anvendelsen ifølge oppfinnelsen som øker av den orale biotilgjengeligheten av et ønsket terapeutisk middel med dårlig oral biotilgjengelighet (gjennomsnitt eller gjennomsnitt biotilgjengelighet 50% eller mindre), omfatter den orale administrasjonen av et oralt absorpsjons- eller biotilgjengelighetsøkende middel (forsterkende middel) foregår samtidig med, eller før, eller både samtidig med og før den orale administrasjon for å øke mengden og varigheten av absorpsjonen av det intakte ønskelige middelet inn i blodstrømmen.

De oralt administrerte forsterkende midlene som kan bli benyttet ifølge oppfinnelsen omfatter de følgende:

Cyklosporiner, inkludert cyklosporin A til Z, men spesielt cyklosporin A (cyklosporin), cyklosporin F, cyklosporin D, dihydro cyklosporin A, dihydro cyklosporin C, acetyl cyklosporin A, PSC-833, SDZ.NIM 811² (begge fra Sandoz Pharmaceutical Corp.), og beslektede oligopeptider produsert av arter fra slekten Typocladium. Strukturen til cyklosporin A-Z er beskrevet i Tabell 1 nedenfor.

Antifungalet ketoconazol.

Kardiovaskulære medikamenter: amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nifardipin, etakrynsyre, propafenon, amiloridin.

5 Naturlig anti-migreneproduktet: melldrøye alkaloider.

Antibiotika: cefoperazon, tetracyklin, klorokin, fosfomycin.

Antiparasittmidlet: ivermectin.

10

Multimedikament resisterende midler: VX-710 og VX-853 (Vertex Pharmaceutical Incorporated).

Tyrosinkinaseinhibitorer: genistein og beslektede isoflavonioder.

15

Proteinkinase C inhibitorer, calfostin.

Apoptose indukere: ceramider.

20

Midler aktive mot endorfinreseptorer: morfin, morfinkongener, andre opioider og opioidantagonister inkludert, men ikke begrenset til, nalokson, naltrekson og nalmefen.

25 Det oralt administrerbare ønskede terapeutiske midlet hvis orale absorpsjon blir øket ved forsterkningsmidlene, er et taxan så som:

Paclitaxel, andre taxaner, docetaxel og andre derivater og promedikamenter av de foregående, spesielt deres 2'-MPM-salter og andre 2'-metylpyridiniumsalter.

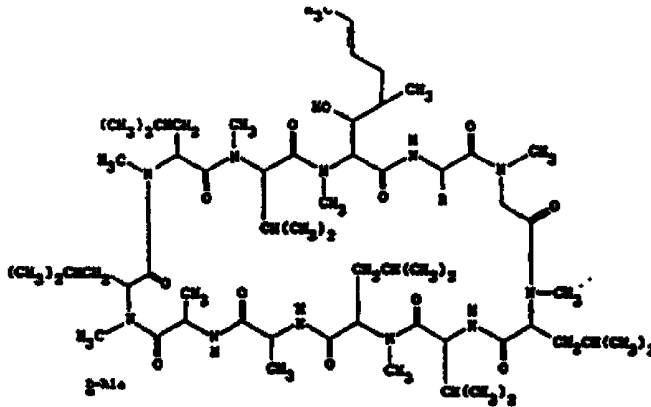
30

35 ²SDZ-NIM 811 er (me-ile-4)-cyklosporin, et antiviralt, ikke-immunundertrykkende cyklosporin.

TABELL 1

CYKLOSPORINER A-Z

5



Cyclosporin	Aminosyter										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
CyA	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyB	Mohnt	Ala	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyC	Mohnt	Thr	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyD	Mohnt	Val	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyE	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyF	Reesy-Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyG	Mohnt	Nva	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyH	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	D-Mev
CyI	Mohnt	Val	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyK	Reesy-Mohnt	Val	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyL	Bmt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyM	Mohnt	Nva	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyN	Mohnt	Nva	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyO	MeLeu	Nva	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyP	Bmt	Thr	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyQ	Mohnt	Abu	Ser	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyR	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyS	Mohnt	Thr	Ser	Val	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyT	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	Leu	MeVal
CyU	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyV	Mohnt	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyW	Mohnt	Thr	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	Val
CyX	Mohnt	Nva	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	Leu	MeLeu	MeVal
CyY	Mohnt	Nva	Ser	MeLeu	Val	Leu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal
CyZ	MeAmino oktyllyro	Abu	Ser	MeLeu	Val	MeLeu	Ala	D-Ala	MeLeu	MeLeu	MeVal

- Doseringsområdet for forsterkningsmiddelet som skal koadministreres med det ønskede taxanet, er omkring 0,1 til 15 mg/kg av pasientens kroppsvekt. "Ko-administrasjon" av forsterkningsmiddelet omfatter administrasjon hovedsakelig samtidig med målmiddelet (enten mindre enn 0,5 timer før, mindre enn 0,5 timer etter eller sammen med), fra
- 5 omkring 0,5 til omkring 24 timer før administrasjon av det ønskede middelet, eller begge deler, dvs. en eller flere doser av det samme eller forskjellige forsterkningsmiddelet gitt minst 0,5 timer før og en dose gitt hovedsakelig samtidig med (enten sammen med eller umiddelbart før eller etter) det ønskede middelet. Videre, omfatter "ko-administrasjon" administrering av mer enn en dose av det ønskede
- 10 middelet innen 24 timer etter en dose av forsterkningsmiddelet, med andre ord trenger forsterkningsmiddelet ikke å bli administrert igjen før eller en gang med hver administrasjon av det ønskede middelet, men kan bli administrert gjentagende under behandlingsforløpet.
- 15 Doseringsområdet på det oralt administrerte taxanet varierer fra medikament til medikament basert på dets terapeutiske indeks, kravene til tilstanden som blir behandlet, individets status osv. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gjør det mulig å administrere paclitaxel oralt i området fra omkring 20 mg/m² til omkring 1000 mg/m² (basert på pasientens kroppsoverflate) eller omkring 2-30 mg/kg (basert på pasientens kroppsvekt)
- 20 som en enkel eller delte (2-3) daglige doser og opprettholde plasmanivåene av paclitaxel i området fra 50-500 ng/ml i forlengede perioder (f.eks. 8-12 timer) etter hver oral dose. Disse nivåene er i det minste sammenlignbare til de oppnådd med 96-timers IV infusjons taxolterapi (som gir pasienten større ulemper, ubehag, tidstap, infeksjonspotensial, osv.) Videre, er slike plasmanivåer av paclitaxel mer enn
- 25 tilstrekkelig for å gi de ønskede farmakologiske aktivitetene til det ønskede medikamentet, f.eks. hemming av tubulinnebyggingen (som opptrer på nivåer på omkring 0,1 µM eller omkring 85 ng/ml) og hemming av protein isoprenylering (som opptrer ved nivåer på omkring 0,03 µM eller omkring 25 ng/ml) som er direkte relatert til dets antitumor-effekter ved inhibering av onkogene funksjoner og andre
- 30 signaltransduserende proteiner som spiller en nøkkelrolle i cellevektsregulering.

Det kan i noen tilfeller være passende å administrere til individet en høyere initiell dose av det aktive middelet for å oppnå topp blodnivåer fulgt av lavere vedlikeholdsdoser.

To eller flere forskjellige forsterkningsmidler og/eller to eller flere forskjellige taxaner kan bli administrert sammen, alternativt eller gjentakende i alle de forskjellige aspektene ifølge oppfinnelsen.

- 5 Sykdommene eller tilstandene som kan behandles ifølge foreliggende oppfinnelse er cancer, tumorer, Kaposi's sarkoma, malignes sykdommer, ukontrollert vev eller cellulær proliferasjon sekundært til vevsskade og andre sykdomstilstander som er responsive overfor paclitaxel, taxaner, docetaxel, etoposid, promedikamenter og derivater av de foregående, paclitaxel 2'-MPM, og docetaxel 2'-MPM med oralt administrerte
- 10 doseringsformer omfattende en eller flere av disse midlene. Blant typene carsinomer som kan bli behandlet spesielt effektivt med oral paclitaxel, docetaxel og andre taxaner og deres promedikamenter og derivater, er hepatocellulære carsinomer og levermetastaser og cancer i den gastrointestinale trakt, pancreas og lunger. Eksempler på ikke-cancer sykdomstilstander som kan bli effektivt behandlet med disse taxanene
- 15 administrert oralt ifølge foreliggende oppfinnelse, er ukontrollert vev eller cellulær proliferasjon sekundært til vevsskade, polycystisk nyresykdom og malaria inkludert klorokvin- og pyrimetaminresistent malariaparasitt (Puvellé et al., *J. Clin. Invest.*, 44:413-417, 1994).
- 20 Antitumormidlene som hittil ble administrert kun parenteralt kan nå bli administrert ved den orale vei med tilstrekkelig biotilgjengelighet for å gi farmakologiske aktive blodkonsentrasjoner som vil være spesielt effektive i behandling av pasienter med primære tumorer og metastaser. De aktive ingrediensene vil penetrere tarmveggen som et resultat av den tidligere og/eller samtidige administrasjon av MDR inhibitorer eller
- 25 andre forsterkere og vil bli tatt opp av den portale sirkulasjonen hurtig, for å gi høyere lokal initiell konsentrasjon av det kjemoterapeutiske middelet i leveren (en mye høyere lokal konsentrasjon enn i dag oppnådd ved IV infusjonsterapi) enn i generell systemisk sirkulasjon eller i de fleste andre organene ved syv dager. Videre, må det noteres at de høyere nivåer av paclitaxel i leveren etter oral administrasjon ikke kan blir reflektert i
- 30 økede plasmanivåer, på grunn av effekten ved den første gjennomgangen av leveren. Oppfinnelsen er, ved at den selektivt produserer høye blodkonsentrasjoner av antitumormidler, spesielt verdifull i behandling av levercancer (f.eks. hepatocellulær carcinoma og levermetastaser), gastrointestinale cancere (f.eks. kolon, rektal) og lungecancer.
- 35 Tilsvarende, blir etter oral administrering høyere nivåer av paclitaxel etter tjuefire timer funnet (etter vevs-distribusjonsanalyse) i gastrointestinaltrakten, pancreas og lungene

sammenlignet med den systemiske sirkulasjonen og de fleste andre organene. Dette faktum gjør at oralt administrert paclitaxel har sin høye verdi i behandling av cancer i den gastrointestinale trakt, pancreas og lungene.

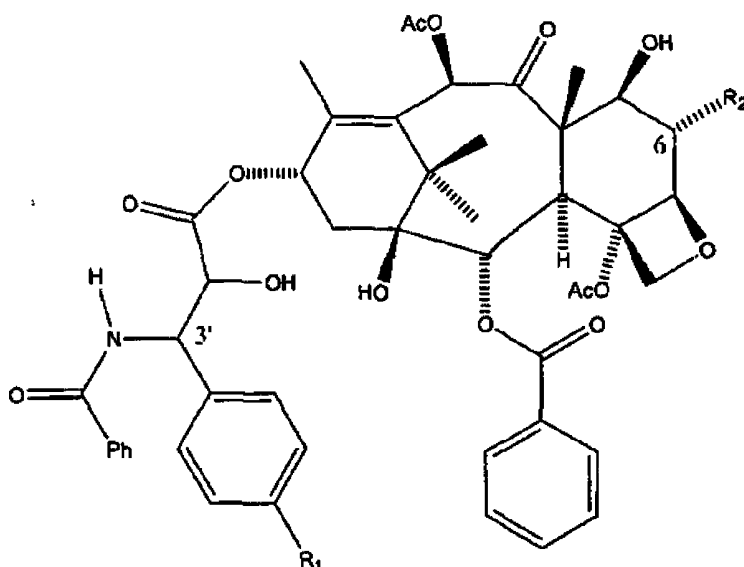
- 5 FIG. 21-24 er spesielt bemerkelsesverdige og overraskende. Foreliggende oppfinnelse fremskaffer i visse tilfeller en måte for å oppnå sammenlignbare og noen ganger høyere lokale vevskonsentrasjoner av paclitaxel via den orale vei enn den intravenøse vei. Dette er i samsvar med et høyere distribusjonsvolum av det terapeutiske middelet. Videre, har oral administrasjon av et forsterkningsmiddel før og umiddelbart etter et aktuelt middel
- 10 blitt vist (for cyklosporin og paclitaxel, se FIG. 20) å produsere en høyere konsentrasjon av det ønskede middelet i urinen enn selv ved IV administrasjon. Dette skulle gjøre den orale ko-administrasjon av forsterkningsmiddelet med det ønskede middelet som den valgte behandlingen for pasienter med tumorer eller metastaser i genitourinaltrakten.
- 15 Ved siden av de høyere enn tidligere oppnådde lokale konsentrasjonene av de aktive ingrediensene i leveren, er plasma- og vevsdistribusjonen av det aktive aktuelle middelet administrert oralt med passende forsterkningsmiddel som gitt i foreliggende oppfinnelse, bemerkelsesverdig overraskende tilsvarende til den observert etter IV administrasjon. En serie studier med eksperimentdyr viser at stabil tilstand plasmanivåer
- 20 av paclitaxel ble oppnådd etter oral ko-administrasjon med CsA på regiments tredje dag. Nivået av det ønskede middelet oppnådd ved stabil tilstand var sammenlignbar til de oppnådde i pasienter ved 96-timers IV infusjon av paclitaxel. En 27% responsrate ble funnet i taxansvikt-pasienter med metastatisk brystcancer behandlet med en kontinuerlig 96-timers infusjon hver tredje uke (Seidman et al., *J. Clin. Oncol.*, **14**:1877, 1996). Det
- 25 er antatt at tilsvarende resultater kan bli oppnådd med behandlingsfremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse uten ulempene, ubehaget og risikoen ved forlenget IV infusjon.

- Videre og meget signifikant, er eliminasjonsfase-konsentrasjonen i blodet av paclitaxel
- 30 og andre antitumormidler opplistet ovenfor og administrert oralt som gitt heri, omkring lik bli oppnådd med IV administrasjon og disse høye, terapeutiske effektive nivåene kan bli opprettholdt så lenge som 8-12 timer etter hver administrasjon. Økningen i urin-ekskresjon av medikament etter oral administrasjon i nærvær av CsA ikke bare støtter den økede orale absorpsjon av paclitaxel, men sikrer også at mer medikament blir levert
- 35 til genitourinaltrakten for behandling av cancer.

- Orale administrasjonsformer av de ønskede midlene hvis biotilgjengeligheten blir øket ved ko-administrasjon av forsterkningsmidlene, kan være i form av vanlige tabletter, kapsler, småkapsler, gelkapsler, piller, væsker (f.eks. oppløsninger, suspensjoner eller eliksirer) pastiller og en hvilken som helst annen oral doseringsform som er kjent i den
- 5 farmasøytiske teknikk. Væskepreparatene kan eksempelvis omfatte paclitaxel eller andre taxaner i en bærer omfattende CREMOPHOR EL eller annen polyetoksyliert amerikansk olje, alkohol og/eller polyoksytyliert sorbitan mono-oleat (f.eks. TWEEN 80, ICI Americas, Inc.). Hver doseringsform omfatter en effektiv mengde av et ønsket middel (f.eks. effektive antitumor eller antineoplastiske mengder av et antitumor- eller
- 10 antineoplastisk middel) og farmasøytiske inerte ingredienser. F.eks. konvensjonelle hjelpestoffer, bærere, fyllstoffer, bindemidler, disenteringsmidler, oppløsningsmidler, oppløselighetsmidler, søtningmidler, fargestoffer og hvilke som helst andre aktive ingredienser som vanligvis er inkludert i farmasøytiske doseringsformer for oral administrasjon. Slike doseringsformer og orale bærere umiddelbart etter opplistingen av
- 15 inaktive ingredienser derfor, er angitt i Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition(1985). Hver doseringsform kan også inneholde en farmasøytisk effektiv mengde, for eksempel en effektiv antineoplastisk eller tumorreduserende mengde av et av de ønskede midlene.
- 20 Nøyaktige mengder av hver av de ønskede midlene i de orale doseringsformene vil variere avhengig av alder, vekt, sykdom og tilstand til pasienten. For eksempel, kan paclitaxel doseringsformer inneholde tilstrekkelige mengder paclitaxel for å gi en daglig dosering omkring 20-1000 mg/m² (basert på pasientens kroppsoverflate) eller omkring 2-30 mg/kg (basert på pasientens kroppsvekt) som enkel eller delt (2-3) daglige doser.
- 25 I etablering av et behandlingsregime for en spesiell pasient behandlet med de orale doseringsformene inneholdende det ønskede medikamentet, er det nødvendig å ta i betraktning den økede biotilgjengeligheten gitt ved den samtidige og/eller tidligere orale administrasjonen av forsterkningsmidlene.
- 30 Doseringsplaner for behandlingsmetodene for eksempel behandling av paclitaxelresponsive sykdommer med oral paclitaxel doseringsformer ko-administrert med forsterkningsmidler, kan likeledes bli justert for å ta hensyn til pasientens karakteristikk og sykdomstilstand. Foretrukne doseringsplaner for administrasjon av
- 35 oral paclitaxel er (a) en daglig administrasjon til pasient som trenger dette av 1-3 likt delte doser som gir 20-1000 mg/m² (basert på kroppsoverflateareal), hvor nevnte daglige administrasjon blir fastsatt i 1-4 etterfølgende dager hver 2-3 uker, eller (b)

- administrasjon i omkring en dag pr. uke. Den første plan er sammenlignbar med
 anvendelsen av en 96-timers paclitaxelinfusjon hver 2-3 uker, som er ansett av noen
 som et foretrukket IV behandlingsregime. En foretrukket doseringsplan for oral
 administrasjon av etoposid ko-administrert med forsterkningsmidler er daglig
 5 administrasjon til en pasient som trenger dette av 1-3 likt delte doser som gir omkring
 50-100 mg/m² (basert på kroppsoverflateareal) i behandling av pasienter med
 testikkelcancer omkring 35-50 mg/m² som en daglig dose for behandling av small cell
 lungecancer, og den daglige administrasjonen blir fortsatt i 5-21 dager i hvert tilfelle og
 med en periode på omkring 2-3 uker mellom hvert behandlingsforløp.
- 10 Oral administrasjon av kraftige kjemoterapeutiske midler kan faktisk redusere toksiske
 bieffekter i mange tilfeller sammenlignet med nåværende benyttede IV terapier. Heller
 enn å produsere en plutselig hurtig høy konsentrasjon i blodnivået som er vanlig i
 tilfellet for en IV infusjon, gir absorpsjon av det aktive middelet gjennom tarmveggen
 15 (fremmet av forsterkningsmiddelet), en mer gradvis økning i blodnivåene og et stabilt,
 jevnt nivå ved de nivåene eller nær det ideelle området i en lang tidsperiode.
- Ifølge et annet aspekt av oppfinnelsen, ble det fremskaffet orale sammensetningsformer
 som inneholder faste mengder av minst ett forsterkningsmiddel og minst taxan middel.
- 20 For eksempel, kan slike doseringsformer bestå av tabletter, kapsler, småkapsler,
 gelkapsler, piller, væsker, pastiller og andre konvensjonelle orale doseringsformer
 inneholdende som aktiv ingrediens en effektiv oral biotilgjengelighets-økende mengde
 av et antitumor eller antineoplastisk middel, såvel som passende inaktive ingredienser.
 Et slikt kombinasjonsprodukt omfatter omkring 0,1 til 15 mg/kg av en eller flere av
 25 cyklosporinene A, D, C, F og G, dihydro CsA, dihydro CsC og acetyl CsA sammen med
 omkring 20 til omkring 1000 mg/m² (basert på gjennomsnittlig pasient kroppsoverflate)
 av paclitaxel, andre taxaner eller paclitaxelderivater slik som paclitaxel 2'-MPM. Andre
 slike doseringsformer omfatter omkring 0,1 til omkring 15 mg/kg cyklosporin eller
 cyklosporin D eller F sammen med omkring 20 mg/m² til 200 mg/m² etoposid.
- 30 Ko-administrasjonen av forsterkningsmidler med de ønskede taxaner fremmer ikke bare
 den orale biotilgjengeligheten til medikamentene, men muliggjør også deres
 henvendelse i behandling av tumorer på steder sterkt beskyttet av MDR, f.eks. testikler
 og hjernen.

Ved et aspekt ved foreliggende oppfinnelse er taxanet en aktiv paclitaxel metabolitt. De viktigste metabolittene in vivo av paclitaxel har blitt identifisert, spesielt i følgende hydroksylerte paclitaxelmetabolittene A, B og C:



5

A: R₁=H, R₂=OH; B: R₁=OH, R₂=H, C: R₁=OH, R₂=OH

(Paclitaxel: R₁=H, R₂=H)

- I visse in vitro tester har metabolitt B vist ovenfor (også referert til i litteraturen som metabolitt M4), blitt funnet å ha en høyere terapeutisk indeks (forhold av toksisk konsentrasjonsnivå til effektivt konsentrasjonsnivå) enn paclitaxel i noen humane tumorcellelinjer. Oppfinnelsen muliggjør muligens levering av økede mengder av metabolitt B og andre aktive metabolitter av paclitaxel til tumorseter da etter oral administrasjon all den administrerte paclitaxel vil passere gjennom leveren og gjennomgå metabolisme av mikrosomer for å gi mer av hver metabolitt i den systemiske sirkulasjonen enn det som ble oppnådd ved IV administrasjon.

Et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen angår sett som angitt i det foregående.

- Som illustrasjon, kan et sett ifølge oppfinnelsen omfatte en eller flere kapsler, tabletter, småkapsler, gelkapsler eller væskeformuleringer inneholdende cyklosporin eller ketoconazol og en eller flere tabletter, kapsler, småkapsler, gelkapsler eller væskeformuleringer inneholdende paclitaxel i doseringsmengder innen områdene beskrevet ovenfor. Slike sett kan bli benyttet i sykehus, klinikker, legekontorer og i

pasientenes hjem for å lette ko-administrasjonen av de forsterkende og ønskede midlene. Settene kan også omfatte som et innlegg trykket doseringsinformasjon for ko-administrasjon av de forsterkende og ønskede midlene.

- 5 Foreliggende sett kan også omfatte kombinasjoner av forskjellige forsterkende midler. For eksempel, et sett omfatter orale doseringsformer henholdsvis inneholdende et cykloprin eller ketoconazol som forsterkende middel med paclitaxel alene som det ønskede middelet er en kombinasjon av paclitaxel.
- 10 De følgende eksemplene illustrerer forskjellige aspekter ifølge oppfinnelsen og viser den oppnådde uventede, meget betydelige økningen i oral absorpsjon av de ønskede midlene. Disse eksemplene er imidlertid ikke ment å begrense oppfinnelsen på noen måte.

15

EKSEMPEL 1

- Atten (18) sunne Sprague Dawley rotter, alle med vekt fra 225-275 gram og omkring seks til åtte uker gamle, ble tilfeldig delt i tre grupper på seks dyr. Den første gruppen på
- 20 seks rotter mottok en enkel IV administrasjon av paclitaxel med en dose på 9 mg/kg. Den andre gruppen mottok en enkel oral dose paclitaxel på 9 mg/kg. Den tredje gruppen mottok en enkel oral dose cyklosporin på 5 mg/kg og en time senere mottok den samme gruppen en oral dose på 5 mg/kg cyklosporin og 9 mg/kg paclitaxel.
- 25 Blodprøver ble tatt fra halevenen til hver rott ved 0,5, 1, 2, 3, 4 og 6 timer etter paclitaxeldosen. For de IV-behandlede rottene i den første gruppen ble en ytterligere blodprøve tatt 8 timer etter paclitaxeldosen. De individuelle prøvene ble sentrifugert og serum ble separert. For hvert tidsintervall ble seks prøver pr gruppe sammensatt for å
- 30 produsere en enkel representativ prøve. Alle prøvene ble analysert for uforandret paclitaxel ved LC/MS med en nedre kvantifikasjonsgrense på 50 pg/ml.

- Resultatene fra studiene er grafisk illustrert i FIG. 1 og 2. FIG. 1 sammenligner alle de tre gruppene rotter, mens FIG. 2 sammenligner kun den første og tredje gruppen som mottok oralt paclitaxel. Det kan bli sett at i fravær av cyklosporin var
- 35 biotilgjengeligheten til paclitaxel i serum mindre enn 1%, mens det i til 6-7% i den tredje gruppen som mottok cyklosporin en time før den kombinerte cyklosporin/paclitaxel dose.

Den følgende Tabell 2 angir data angående arealet under kurven for (AUC)-verdier bestemt for de tre gruppene rotter. Disse dataene indikerer at AUC-verdien over seks timer for den tredje gruppen rotter som mottok både cyklosporin og paclitaxel, var nesten åtte ganger AUC for den andre gruppen rotter som kun mottok oral paclitaxel.

TABELL 2

10 **Absolutt biotilgjengelighet av paclitaxel**

	AUC_{0-6 hr}IV (ng. Hr/mL)	AUC_{0-6hr}PO (ng.hr/mL)	Absolutt F
15	9230*	80	0,9%

* AUC-verdi som ikke omfatter punkt for 1 timers prøve

** F = $[AUC_{po}/AUC_{IV}] \times 100$

20 **Paclitaxel interaksjon med cyklosporin**

	AUC_{0-6 hr}PO (ng.hr/mL)	AUC_{0-6 gr}PO med cyklosporin (ng.hr/mL)	Relativ F***
25	80	629	786%

***F = $[AUC_{PO \text{ med cyklosporin}} / AUC_{PO}] \times 100$

30 **EKSEMPEL 2**

Førti (40) sunne Sprague Dawley rotter med de samme karakteristikkene som de benyttet i studien beskrevet i Eksempel 1, ble tilfeldig delt i fire grupper på ti hver merket Gruppe A, F, G og H. Den følgende Tabell 3 angir behandlingen gitt til hver av testgruppene og tidsintervallene for hver doseringsadministrasjon.

TABELL 3

	<u>Gruppe</u>	<u>Antall rotter</u>	<u>Tid (time)</u>	<u>Behandling</u>	<u>Dose (mg/kg)</u>	<u>Administrasjonsvei</u>
5	A	10	0	Cyklosporin	5	oral
			1	paclitaxel	9	oral
			1	cyklosporin	5	oral
10	F	10	0	cyklosporin	5	oral
			1	paclitaxel	9	oral
	G	10	0	cyklosporin	5	
			3	paclitaxel	9	IV
15	H	10	0	paclitaxel	9	IV

Blodprøver ble tatt fra halebenet til hver rotte 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 og 24 timer etter paclitaxel administrasjon. Etter passende behandling av prøvene og fremstillingen av en sammensatt prøve for hver gruppe, med plasma fra hver prøve analysert for uforandret paclitaxel.

FIG. 3 og 4 illustrerer grafisk resultatene av denne studien. I FIG. 3 a er det vist en sammenligning mellom konsentrasjonsnivåene oppnådd over tid i Gruppe A som mottok en cyklosporin pre-dose og en kombinert paclitaxel-cyklosporindose en time senere og Gruppe F som mottok en cyklosporin pre-dose og kun oral paclitaxel en time senere. FIG. 4 viser en sammenligning mellom resultatene oppnådd med Gruppe G og H, begge av hvilke mottok paclitaxel IV, men hvor Gruppe G mottok en forhåndsdose oral cyklosporin tre timer før paclitaxel. Som indikert i FIG. 4 viste de to gruppene hovedsakelig identiske nivåer paclitaxel i plasma ved de samme tidsintervallene.

Tabell 4 angir AUC-data for de fire gruppene rotter i denne studien. Mens AUC-verdiene for Gruppe G og H var hovedsakelig de samme, var AUC-verdien for Gruppe A 25-30% høyere enn den fra Gruppe F, noe som indikerer verdien for å gi både cyklosporin forbehandling og ko-administrasjon av cyklosporin med paclitaxel.

TABELL 4**Biotilgjengelighet av paclitaxel i plasma**

Behandling		AUC _{0-t}	F(%)
IV	(Gruppe H)	24280	
IV + CsA Oral ^a	(Gruppe G)	24137	99,4
10 Oral + CsA*	(Gruppe F)	1097	4,5
Oral + CsA**	(Gruppe A)	1393	5,7

a 3 timer før paclitaxel

15 * 1 time forhåndsbehandlet med CsA

** 1 time forhåndsbehandling og samtidig med paclitaxel

EKSEMPEL 3

20

Atten (18) sunne Sprague Dawley rotter med de samme karakteristikene som de benyttet i studien beskrevet i Eksempel 1, tilfeldig delt i tre grupper på seks rotter, Gruppe A, B og C. Gruppe A ble administrert radioaktivt merket paclitaxel IV; Gruppe B mottok ³H-radioaktivt merket paclitaxel oralt; og Gruppe C mottok en oral dose

25 cyklosporin fulgt en time senere av en kombinert oral dose av cyklosporin og radioaktivt merket oral paclitaxel.

Blodprøver ble oppsamlet fra halevenene av hver rotte ved de samme intervallene som beskrevet i Eksempel 2. Prøvene ble holdt i form av helblod. I tillegg ble urinprøver tatt

30 fra hver rotte 4-24 timer etter paclitaxeldosering. Blod- og urinprøvene ble analysert for radioaktivitet.

En sammenligning av paclitaxelnivåer i helblodprøvene fra Gruppe A, B og C er angitt i FIG. 5. Sammenligning av nivåene for de individuelle medlemmene av Gruppe B og C

35 er angitt FIG. 6 og 7, henholdsvis.

I denne studien var den orale absorpsjon av radioaktivitet (uttrykt som paclitaxel-ekvivalenter) i helblod omkring 10% i fravær av cyklosporin (Gruppe B) og omkring 40% med samtidig cyklosporin administrasjon (Gruppe C). Dette ble bestemt ved å

40 måle AUC av blodradioaktivitet etter intravenøs og oral radioaktiv merket paclitaxel.

Biotilgjengeligheten av paclitaxel ble ikke bestemt formelt i denne studien, da dette ville kreve analysering for ikke forandret medikament ved ethvert tidspunkt. Ved et tidspunkt ble imidlertid radioaktivitet ekstrahert fra plasma og etter standard HPLC ble det vist at minst 32% av radioaktiviteten i plasma var uforandret paclitaxel. Radioaktivitetsprofilen fra HPLC-plasmaekstraktet fra Gruppe C dyrene demonstrerte hovedsakelig en topp (som er paclitaxel), og dette er vist i FIG. 28. Som angitt i Tabell 5 ble AUC, C_{\max} T_{\max} og andre data generert ved denne studien.

TABELL 5**TOTAL RADIOAKTIVITET FOR PACLITAXEL I BLØD/URIN
OG % RADIOAKTIVITET EKSTRAHERET SOM PACLITAXEL I BLØD**

PK Parameter	IV (A)	PO (B)	PO+CsA** (C)
AUC ₀₋₂₄ (µg eq x hr/ml)	32.6	3.2	12.1
C _{max} (µg eq/ml)	ND	0.21	0.62
T _{max} (hr)	—	2	6
% Dose in urine (4-24 hr)	2.2	1.9	8.3
% Paclitaxel*	ND	7.6***	32***

* % som paclitaxel fra ekstrahert RA ved 4-timers prøve

** CsA gitt 1 time før og samtidig med paclitaxel

*** Disse tallene er lave estimater basert på den ufullstendige ekstraheringsprosedyren

TABELL 5A

**Absorpsjon av total radioaktivitet etter oral administrasjon av ³H-paclitaxel
5 med/uten cyklosporin (CsA) i rotter (n=10)**

PK paramtere	Paclitaxel	Paclitaxel oral	Paclitaxel oral+CsA
10 AUC _{0-24hr} (µg equiv.hr(mL))	23,8	1,4	8,1
AUC _{0-24hr} (µg equiv.hr(mL))	27,4	4,5	15,0
F (%) basert på AUC _{0-24hr}		5,9	34,0
15 F (%) basert på AUC _{0-∞}		16,4	54,7

Paclitaxel dose 0 9 mg/kg

20 CsA (5 mg/kg 1 timer før og samtidig med paclitaxel)

F= AUC_{oral}/AUC_{IV}

25

30

35

TABELL 5B

Farmakokinetisk parameter for paclitaxel etter oral administrasjon med/uten cyklosporin i rotter (n=10)

5

	PK parametere	IV Dose	PO Dose	PO + CsA
10	AUC _{0-24hr} (µg equiv.hr(mL))	20,43	0,314	4,27
	AUC _{0-∞hr} (µg equiv.hr(mL))	21,02	0,349	5,41
	F (%)		1,7	25,7
15	CL (mL/hr(Kg))	429	440	430
	V (mL/Kg)	4236	5029	5958
20	t _{1/2} (hr)	6,8 (r ² =0,95)	8,1 (r ² =0,78)	9,6 (r ² =9,96)

$$CL = F \cdot Dose / AUC$$

$$Dose = 9 \text{ mg/kg}$$

$$25 \quad F = AUC_{\text{oral}} / AUC_{\text{iv}}$$

30

35

I rotter som var behandlet på måten beskrevet i Eksempel 3 ble AUC for total radioaktivitet bestemt. Basert på forholdet av AUC_{Coral}/AUC_{Civ} til uendelig, steg absorpsjon i nærvær av cyklosporin til 54,7% sammenlignet med 16,4% i fravær av cyklosporin (Tabell 5a). Ved anvendelse av en tilsvarende analyse for uforandret

5 paclitaxel i blod var biotilgjengeligheten av paclitaxel 25,7% i nærvær av cyklosporin og 1,7% i fravær av cyklosporin. (Tabell 5b). Fjerningen fra kroppen var overraskende lik blant de tre behandlingsgruppene. Distribusjonsvolumet av paclitaxel var forsterket omkring 50% mer i gruppen som mottok cyklosporin og oral paclitaxel sammenlignet med IV paclitaxelgruppen.

10

I Eksemplene 4-5 ble den følgende studiedesign benyttet: Sprague-Dawley rotter med de samme karakteristikkene som de i studien beskrevet i Eksempel 1 ble delt i tre grupper hver på tre hankjønnrotter. Alle rottene ble fastet 12-14 timer før dosering. Ved slutten av fasteperioden ble de rottene som mottok forsterkningsmiddel administrert de midlene

15 og en time senere mottok de en dose av radioaktivt merket (³H) paclitaxel (9 mg/kg) med samtidige doser av forsterkningsmiddelet. Rottene som ikke mottok forsterkningsmiddel ble administrert det radioaktivt merkede paclitaxel etter faste.

20

Blod ble tatt fra hvert dyr ved 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 og 24 timer etter paclitaxel doseringen. Urin ble oppsamlet 4-24 timer etter dosering. Totalradioaktivitet i blod og urin ble så bestemt for hver rotte og gjennomsnittsverdier ble beregnet for hver gruppe.

EKSEMPEL 4

25

Tre grupper rotter ble administrert henholdsvis 10 mg/kg verapamil oralt, 5 mg/kg progesteron oralt og 10 mg/kg dipyridamil oralt som forsterkningsmidler, både alene og en time senere med den orale dose paclitaxel. En grafisk sammenligning av helblodkonsentrasjon-tidsprofil (målt som konsentrasjonsekvivalenter versus tid)

30 bestemt for de tre gruppene angitt i FIG. 8. Dataene reflekterer røft tilsvarende resultater ved anvendelse av verapamil og dipyridamol som forsterkningsmiddel med markert lavere biotilgjengelighet oppnådd med progesteron.

35

FIG. 9 angir en grafisk sammenligning mellom konsentrasjon-tidsprofilen av paclitaxel bestemt for gruppen rotter administrert verapamil (10 mg/kg) som forsterkningsmiddel med verdiene bestemt i en tidligere studie for dyr administrert oral paclitaxel (9 mg/kg) alene og en annen gruppe administrert oral cyklosporin (5 mg/kg) både en time før og

igjen umiddelbart etter en dose oral paclitaxel (9 mg/kg). Gruppen som mottok cyklosporin oppnådde mye høyere blodnivåer enn de andre gruppene gjennom nesten hele 24-timers perioden.

- 5 FIG. 10 og 11 representerer parallelle grafiske sammenligninger til FIG. 9, men med verdier for den progesteron-administrerte gruppen vist i Fig. 10 og dipyridamolgruppen vist i FIG. 11 i stedet for verapamilgruppen i FIG. 9.

10

EKSEMPEL 5

Tre grupper rotter ble henholdsvis administrert 100 mg/kg verapamil oralt, 5 mg/jkg megestroacetat oralt og 50 mg/kg ketakonazol oralt som forsterkningsmidler, både alene og en time senere med den orale dose radioaktivt merket paclitaxel. En grafisk

15 sammenligning av helblodkonsentrasjon-tidsprofil (målt som konsentrasjonsekvivalenter versus tid) bestemt for de tre gruppene angitt i FIG. 12. Dataene reflekterer røft tilsvarende resultater for verapamil og megestrolacetat som forsterkningsmidler, med markert høyere biotilgjengelighet oppnådd med ketoconazol i de første 12 timene.

20

FIG. 13 angir en grafisk sammenligning mellom konsentrasjon-tidsprofilen for radioaktivitet bestemt for gruppen rotter administrert verapamil (100 mg/kg) som et forsterkningsmiddel med verdier bestemt i en tidligere studie for dyr administrert oral paclitaxel (9 mg/kg) alene og en annen gruppe administrert oral cyklosporin (5 mg/kg)

25 både en time før og igjen umiddelbart etter en dose oral radioaktivt merket paclitaxel (9 mg/kg).

30

FIG. 14 og 15 viser prallelle grafiske sammenligninger som i FIG. 13, men med verdier for den megestrolacetat-administrerte gruppen vist i FIG. 14 og ketakonazolgruppen vist i FIG. 15 i stedet for verapamilgruppen i FIG. 13.

FIG. 16 angir grafiske sammenligninger mellom konsentrasjon-tidsprofilene til radioaktiviteten bestemt for gruppen rotter administrert 10 mg/kg verapamil i Eksempel 4 og gruppen administrert 100 mg/kg verapamil i Eksempel 5.

35

FIG. 17 angir grafisk sammenligning mellom konsentrasjon-tidsprofilene for radioaktivitet bestemt for gruppen rotter administrert 5 mg/kg progesteron i Eksempel 4 og gruppen administrert 5 mg/kg megestrolacetat i Eksempel 5.

- 5 I både FIG. 16 og 17 er det også vist de samme profilene som er reflektert i FIG. 13.15 for studie av gruppene som mottok oralt radioaktivt merket paclitaxel alene og oral radioaktivt merket paclitaxel umiddelbart etter og en time etter 5 mg/kg cyklosporin.

Undersøkelse av dose-responsdata av cyklosporin ble utført. Økning av dosen til 10
10 mg/kg og 20 mg/kg en time før og samtidig med paclitaxel resulterte i oral absorpsjon av radioaktivitet til omkring 45%. Dette kan bli sett i kontrast til funnene for ketakonazol hvor dose opptil 5 mg/kg ble gitt en time før og samtidig med paclitaxel resulterte i ingen ytterligere økning i oral absorpsjon av radioaktivitet (FIG. 17A og 17B).

15

Det viktigste farmakokinetiske parameterne for studiene av dyr diskutert i Eksemplene 4 og 5 er angitt i Tabell 6.³

Dataene generert i studiene i Eksempel 4 og 5 og reflektert i Tabell 6 og FIG. 8-17B
20 indikerer klart effektiviteten til cyklosporin som et oralt biotilgjengelighetsforsterkende middel og dets overlegenhet til høye eller lave doser verapamil, progesteron eller megestrolacetat, spesielt i de første 12 timene etter paclitaxeldosering. De indikerer også at ketoconazol, selv om det ikke er så effektiv som cyklosporin, også har signifikant aktivitet i fremming av oral absorpsjon av paclitaxel.

25

30

³ Studien av Eksempel 4 er identifisert i tabell 6 som protocoll NP951201 og studien i Eksempel 5 er identifisert som protocol NP960101

TABELL 6**5 Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere for NP951201 og NP960101**

Studieproto- koll	Behandling	dosering/ vei (mg/kg)	AUC- 25 (ugxt/ mL)	F%	t ½ (time)	Cmaks (ug*eq/ mL)
NP951001						
	Kun paclitaxel	9/IV	32,04		20,15	37
	Kun paclitaxel	9/PO	3,24	10,1	18,86	0,21
	Cyklosporin	5/PO(c) 9/PO(P)5/PO(c)	12,02	37,5	14,51	0,81
NP951201						
	Verapamil	10/PO(v) 9/PO(P)5/PO(V)	6,34	19,8	24,4	0,78
	Progesteron	5PO(Pro) 9/PO(P)5/PO(Pro)	3,78	11,8	20,0	0,26
	Dipyridamol	10/PO(D) 9/PO(P)10O(D)	6,18	19,3	26,6	0,46
NP960101						
	*Verapamil (dyrene døde)	100/PO(V), 9/PO(P)100PO(V)	NA	NA	NA	NA
	Magace	5/PO(M) 9/PO(P)5/PO(M)	5,19	16,2	23,1	0,44
	Ketoconazol	50/PO(K) 9/PO(P)50/PO(K)	8,03	25,1	9,23	0,69

EKSEMPEL 7

- En ekskresjonsbalansestudie for paclitaxel i rotter ble utført. Tre grupper på 4-5 hankjønnsrotter ble hver fastet i 12-14 timer før dosering. Ved slutten av fasteperioden
- 5 ble en gruppe rotter administrert en oral dose på 5 mg/kg cyclosporin. En time senere ble gruppen administrert 5 mg/kg cyclosporin oralt med 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel oralt. De andre to gruppene ble administrert etter fasting kun 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel IV og 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel oralt.
- 10 Urin og feces ble oppsamlet fra hvert dyr ved følgende intervaller: 0-2, 2-4, 4-8, 8-12, 12-24, 24-36, 36-48, 48-72, 72-96, 96-120, 120-144, og 144-168 timer etter dosering. Vevoppsamling ble utført 168 timer etter dosering. Prosedyre for bestemmelse av total radioaktivitet var den samme som i Eksemplene 4 og 5.
- 15 FIG. 20 angir en grafisk sammenligning av de gjennomsnittlige kumulative prosentene av dosen av paclitaxel detektert i feces og urin i testdyrene over testperioden på 168 timer. Gruppen rotter administrert cyclosporin både før og med den orale paclitaxel viste en markert redusert prosent av dosen i fe
- 20 ces i forhold til de to andre gruppene og en signifikant høyere prosent av dosen i urin, noe som indikerer at betydelig mer av den orale paclitaxel diffuserte gjennom tarmveggen og gikk inn i den systemiske sirkulasjon til dyrene i den
- cyklosporinbehandlede gruppen. I tillegg, indikerer det faktum at prosenten av dosen i urin var signifikant høyere for rottene administrert oral cyclosporin og paclitaxel sammenlignet med IV-paclitaxelgruppen, at den samtidige orale administrasjonene
- 25 forårsaket at en høyere konsentrasjon av radioaktivitet gikk gjennom til genitourintrakten.
- FIG. 21-24 er søylediagrammer som reflekterer gjennomsnittlige ppm-verdier for paclitaxel detektert i forskjellige vev høstet fra rottene i de tre studiegruppene, Gruppe
- 30 A representerer dyrene administrert paclitaxel IV, Gruppe B representerer de administrert paclitaxel oralt og Gruppe C representerer den cyclosporinbehandlede gruppen. Disse diagrammene viser at nivåene av paclitaxel funnet i forskjellige vev fra rotter i Gruppe C var omkring sammenlignbare med nivåene observert for rotter i Gruppe A som mottok paclitaxel IV, bortsett fra i leveren hvor nivået av paclitaxel var
- 35 mer enn dobbelt så høyet i den cyclosporinbehandlede gruppen som i gruppen administrert paclitaxel IV. Nivåene detektert i vevene i rottene i Gruppe B (administrert

oral paclitaxel alene) var meget lave, i de fleste tilfeller mye lavere enn halvparten av nivåene i noen av de andre gruppene.

Dataene som er resultat fra denne studien er angitt i Tabellene 8 og 9.

5

TABELL 8**Ekskresjonsbalansestudie for paclitaxel i rotte.**

10 **Radioaktivitet i urin, feces og vev uttrykt som % av dose (gjennomsnittsverdier)**

PRØVE	GRUPPE A	GRUPPE B	GRUPPE C
15			
Urin	9,160	6,660	18,350
Feces	79,660	84,410	61,250
Vev	1,710	0,600	1,430
20			
Totalt	90,530	91,670	81,030

25

TABELL 9**EKSKRESJONSBALANSESTUDIE FOR PACLITAXEL I ROTTE**

5 Radioaktivitetsrester i vev uttrykt som PPM (gjennomsnittsverdier)

PRØVE	GRUPPE A	GRUPPE B	GRUPPE C
Hjernen	0,101	0,029	0,096
10 Hjerte	0,085	0,025	0,088
Lunge	0,143	0,030	0,136
Lever	0,237	0,074	0,566
Nyre	0,180	0,032	0,119
Muskel	0,079	0,025	0,080
15 Gastrointestinaltrakt	0,083	0,021	0,055
Testes	0,346	0,037	0,217
Pancreas	0,078	0,018	0,080
Skrott	0,143	0,053	0,099
Ben	0,035	0,007	0,034
20 Milt	0,101	0,024	0,083
Prostata	0,081	0,022	0,090
Sædvesikler	0,121	0,024	0,094
Blod	0,112	0,034	0,106
Plasma	0,126	0,038	0,124
25			

30

EKSEMPEL 9

En annen vevsfordistributionsstudie for paclitaxel i rotter ble utført. To grupper på 10 hankjønnssrotter ble fastet i 12-14 timer før dosering. Ved slutten av fasteperioden ble en gruppe rotter administrert en oral dose på 5 mg/kg cyclosporin. En time senere ble 35 gruppen administrert 5 mg/kg cyclosporin oralt med 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel oralt. Den andre gruppen ble administrert etter faste kun 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel IV.

Vevsprøver ble tatt 24 timer etter dosering. Prosedyren for bestemmelser av total radioaktivitet var den samme som i Ekseplene 4 og 5.

- 5 Tabell 9A viser ppm-verdiene for paclitaxel avledet radioaktivitet detektert i forskjellige vev høstet fra rottene i de to studiegruppene. En gruppe representerer dyrene administrert paclitaxel IV og den andre gruppen representerer de administrert paclitaxel med cyklosporin minst en time før og umiddelbart etter paclitaxel. Nivåene for paclitaxel funnet i forskjellige vev fra cyklosporinbehandlede rotter var omkring
- 10 sammenlignbare med nivåene observert i rottene gitt paclitaxel IV, bortsett fra i milt, pancreas og gastrointestinaltrakten hvor nivåene av paclitaxel var omkring dobbelt så høy i den cyklosporinbehandlede gruppen som i gruppen administrert paclitaxel IV.

- En sammenligning av uforandret paclitaxelkonsentrasjoner i forskjellige organer etter
- 15 IV paclitaxel alene sammenlignet med oral paclitaxel gitt i nærvær av cyklosporin er vist i Tabell 9B. Høyere konsentrasjoner av uforandret paclitaxel etter oral administrasjon ble funnet i lungene og gastrointestinaltrakten sammenlignet med IV administrasjonsveien.

TABELL 9A

**Forhold av ppm paclitaxel ekvivalenter i vev for Gruppe C og A
(Gjennomsnittsverdier)**

5

Vev	Oral dose med CsA	IV Dose	Forhold
Hjerne	0,267	0,284	0,94
Hjerte	1,166	0,576	2,02
Lunge	2,076	1,230	1,69
Lever	4,328	3,685	1,17
Nyre	2,325	1,259	1,85
Muskel	0,951	0,639	1,49
Gastrointestinaltrakt	11,282	5,673	1,99
Testikler	0,435	0,804	0,54
Pancreas	1,999	0,911	2,19
Skrott	1,043	0,858	1,22
Ben	1,057	0,612	1,73
Milt	3,089	1,180	2,62
Prostata	2,212	1,660	1,33
Sædvesikler	1,891	2,693	0,70
Blod	0,373	0,401	0,93
Plasma	0,370	0,347	1,07

TABELL 9B

Ekstrahering av radioaktivitet for forskjellige vev.

Gruppe	Vev	Vev ppm ^3H	% av ^3H karakterisert ved HPLC	Vev pacitaxel ppm	% av ^3H karakterisert som pacitaxel	
10	IV	Lever	3,7	75,9	1,34	36,2
		Lunge	1,3	79,5	0,82	63,1
		GI trakt	5,4	78,1	1,55	28,7
15	Oral	Lever	4,5	75,5	0,93	20,7
	med	Lunge	2,3	91,3	1,42	61,7
	CsA	GI trakt	10,6	91,4	5,17	48,8
20	1,0 ppm	Lever	1,0	102,7	0,77	77,0
	Topp					

EKSEMPEL 10

Prosedyren i Eksemplene 4 og 5 ble fulgt, men de tre gruppene på tre hankjønnssrotter ble hver oralt administrert henholdsvis 5 mg/kg doser av cyklosporin D, cyklosporin G og cyklosporin A, både alene og en time senere umiddelbart etter en oral dose på 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel. FIG. 25 viser en grafisk sammenligning av hele blodkonsentrasjon-tidsprofiler for radioaktivitet bestemt i disse tre testgruppene. Mens alle tre cyklosporiner viser betydelig aktivitet i fremming av oral absorpsjon av paclitaxel, viste cyklosporin D som har den laveste immunundertrykkende aktivitetet (Jeffery, Clin. Biochem., 24: 15-21 (1991)), av de tre testede cyklosporinene, den største forsterkende aktivitet på biotilgjengeligheten.

EKSEMPEL 11

15

Et antall studier ble utført hvor prosedyren benyttet i Eksemplene 4 og 5 ble fulgt og grupper på tre hankjønnssrotter ble hver administrert oralt 5 - 10 mg/kg forskjellige cyklosporiner alene og så igjen en time senere umiddelbart etter en dose på 9 mg/kg radioaktivt merke paclitaxel. Tabell 10 angir en sammenligning av AUC og % absorpsjon for disse studiene, hver identifisert ved et protokollnummer som begynner med prefikset "NP".

25

30

35

TABELL 10**AUC OG % av forskjellige cyklosporiner**

Protokoll	Cyklosporin	Dose (mg/kg)	AUC ₀₋₂₄ (µg·eg. hr/ml)	% Absorpsjon
NP 960507	A	2 x 5	13,91	42,1
960503	A	2 x 10	10,17	33,6
960503	A	2 x 20	14,63	48,3
NP 960507	Acetyl A	2 x 5	8,39	25,4
960507	C	2 x 5	11,39	34,5
960507	E	2 x 5	5,96	18,0
960507	H	2 x 5	6,00	18,1
960507	U	2 x 5	5,02	15,2
NP 960103	D	2 x 5	15,92	48,2
96103	G	2 x 5	13,22	40,0
NP 960704	D	2 x 10	14,23	43,1
960704	F	2 x 10	11,99	36,3
NP 960605	F	2 x 5	8,99	27,2
960605	Dihydro A	2 x 5	8,5	25,7
NP 960801	Leu ⁴	2 x 5	7,38	24,6
960801	Dihydro C	2 x 5	13,09	45,2

5

10

EKSEMPEL 12

Proseduren i Eksemplene 4 og 5 ble fulgt, men de tre gruppene på tre hannkjønnsrotter ble hver oralt administrert henholdsvis en 5 mg/kg dose av cyklosporin A, 50 mg/kg ketoconazol og 5 mg/kg cyklosporin A pluss 50 mg/kg ketaconazol, både alene og en time senere umiddelbart etter en oral dose 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel. En grafisk sammenligning av de oppnådde resultatene er angitt i FIG. 26. Gruppen som mottok en kombinasjon av ketoconazol og cyklosporin A viste uventet signifikant høyere blodradioaktivitetsnivå over det meste av 24-timers perioden enn gruppen som kun mottok en av disse forsterkningsmidlene.

EKSEMPEL 13

Proseduren i Eksemplene 4 og 5 ble fulgt, men de tre gruppene på tre hankjønnsrotter ble oralt administrert henholdsvis 100 mg/kg dose captopril både alene og to timer senere umiddelbart etter en dose på 9 mg/kg radioaktivt merket paclitaxel, en 5 mg/kg dose cyklosporin alene og igjen en time senere umiddelbart etter et 9 mg/kg oral dose radioaktivt merket paclitaxel og 9 mg/kg oral dose av radioaktivt merket paclitaxel alene. En grafisk sammenligning av de oppnådde resultatene er angitt i FIG. 27.

De ovenfor beskrevne studiene produserte flere tidligere ukjente og uventede funn som alle er av stor betydning for den kliniske håndteringen av mange sykdommer, spesielt forskjellige cancere:

25

• Visse MDR (P-glykoprotein) inhibitorer så vel som andre midler som er kjent å være MDR-inhibitorer, kan bli administrert oralt for effektivt å forsterke den orale biotilgjengeligheten til behandlingsmidler som inntil nå har blitt administrert kun parentalt da terapeutiske blodnivåer ikke kan bli oppnådd ved oral administrasjon.

30

• Ko-administrasjon av forsterkningsmidlene ifølge oppfinnelsen med ønskede medikamenter med dårlig oral biotilgjengelighet kan gi vedvarende blodnivåer av de ønskede medikamentene som er sammenlignbare med de oppnådd ved IV infusjonsterapi, men med en mindre brå initiell stigning i blodnivåer og således mindre sannsynlighet for toksiske bieffekter.

35

- 5 . Den orale ko-administrasjon av forsterkningsmidlene og de ønskede medikamentene øker den andelsmessige konsentrasjonen av det ønskede middelet i leveren, lungene og den gastrointestinale trakten sammenlignet med IV-administrasjon, noe som gjør den nye fremgangsmåten for administrasjon spesielt nyttig i behandling av levertumorer og metastaser.
- 10 . Administrasjon av forsterkningsmidler oralt før administrasjon av samtidig oral dose av forsterkningsmiddel og ønsket medikament, øker den orale biotilgjengeligheten til det ønskede medikamentet i en betydelig høyere grad enn ko-administrasjon av det forsterkede middelet og det ønskede middelet uten preadministrasjon av forsterkningsmiddel. Dette resulterer i plasmanivåer av det ønskede middelet som oppnår terapeutiske nivåer.
- 15 . Cyklosporiner, spesielt cyklosporin A, D og F er mye mer effektive midler for øking av biotilgjengeligheten til antitumormidler enn MDR-inhibitorer slik som verapamil og progesteron. Ketoconazol har kliniske signifikante oral biotilgjengelighetsforsterkende aktivitet, men mye lavere enn cyklosporinene.

20 Generelt, gjør de forskjellige aspektene ved oppfinnelsen det mulig og praktisk for første gang å administrere orale doseringsformer for vidt benyttede farmasøytiske midler, spesielt anti-cansermedikamenter slik som paclitaxelrelaterte taxaner og etoposid, som inntil nå kun har blitt administrert effekt eller pålitelig ved IV-infusjon. Anvendelsen av slike orale doseringsformer i klinisk behandling av cancer vil fremme pasientens komfort, behag, aksept og sikkerhet og vil resultere i kostnadsreduksjoner for 25 pasient, sykehus og myndigheter og private medisinske forsikringsfirmaer.

I tillegg, fremskaffer læren ifølge oppfinnelsen angitt informasjon med hensyn på valg av det ønskede middelet og forsterkningsmidler såvel som timing, planer og dosering. Denne informasjonen og fremgangsmåten og sammensetningen ifølge oppfinnelsen gir 30 leger prosedyrer for opprettholdelse av terapeutiske nivåer av medikamenter som vil kreve smale vinduer for medikamentkonsentrasjon samtidig med unngåelse av unødvendige og ofte skadelige toppe og daler i blodkonsentrasjonsnivåer. I tillegg, kan det økede distribusjonsvolumet av paclitaxel i nærvær av cyklosporin gjøre mer medikament tilgjengelig for anti-tumoraktivitet.

35

Ved siden av multimedikamentresistens som resultat av P-glykoprotein kodet av MDR1-genet, er der et annet gen som ofte har blitt funnet å gi en

multimedikamentresistent fenotype i visse laboratoriesystemer: genet for multimedikamentresistens-assosiert protein, MRP (f.eks. Zaman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: 8822-8826, 1994).

- 5 Mindre er kjent om dette genet og dets produkt, 190-kd membranbundet glykoprotein. Selv både MRP og MDR1-genene koder for membranglykoproteiner som kan virke som transportører for flere medikamenter, er der forskjell i funksjon, sannsynlig substrat og prognoseforskjeller mellom disse to genene. For eksempel, er MRP, men ikke MDR1-gen ekspresjon, en god markør for dårlig klinisk resultat i pasienter med neuroblastoma.
- 10 Den antatte funksjonen til MRP-relaterte proteiner er å tjene som en utløpspumpe for glutatione S-konjugater. Molekyler som gjennomgår glutationkonjugering vil være mottakelig for virkningen av det MRP-relaterte systemet.

Den orale biotilgjengeligheten til farmakologisk aktive midler (eller eksponering av

15 tumorer for slike midler) som er utsatt for resistens ved MRP-relaterte proteiner, kan bli øket ved oral ko-administrasjon av MRP-inhibitorer. Den foretrukne utførelsesformen av denne fremgangsmåten for øking av oral biotilgjengelighet er oral administrasjon av en eller flere MRP-inhibitorer før den orale ko-administrasjon av en eller flere MRP-inhibitorer og en eller flere ønskede midler som er utsatt for MRP-relatert resistens.

20

Eksempler på ønskede midler av denne typen omfatter, men er ikke begrenset til, (Vinca alkaloider (f.eks. vincristin), antracykliner, epidofyllotoksiner (f.eks. etoposid) og forskjellige taxaner. Eksempler på en MRP-inhibitorer som kan øke den orale biotilgjengeligheten til de ønskede midlene omfatter, men er ikke begrenset til,

25 cyklosporiner, ketoconazol og de eksperimentelle medikamentene VX-710 og VX-953 (Vertex Pharmaceuticals, Inc. Cambridge, MA). Strukturen til VX-710 og VX-853 såvel som mange relaterte forbindelser, er beskrevet i U.S. Patent Nr. 5,192,773.

En annen fremgangsmåte for forbedring av den orale biotilgjengeligheten til midler

30 utsatt for MRP-relatert resistens er å ko-administrere med disse midlene glutation eller stoffer som danner glutationkonjungerte produkter som vil forstørre funksjonen til MRP-systemet og øke absorpsjonen av de ønskede midlene fra tarmen eller øke den systemiske eksponeringen av midlene utsatt for MRP-relatert transport.

35 Enda et system som er i stand til å gi multimedikamentresistens er såkalt Lung Resistance-Related Protein (LRP), da det først ble identifisert i en multimedikamentresistent lungecancer cellelinje. Dette proteinet er det viktigste strukturelle proteinet i

det såkalte vault-apparatet, en stor rikelig cytoplasmisk ribo-nukleoproteinpartikkel, som har blitt konserverert fra slimsopp til menneske. Hemming av dette systemet kan også positivt påvirke oral biotilgjengelighet av visse midler. LRP er funnet med høyest ekspresjon i epitelceller med sekretoriske og ekskretoriske funksjoner, så vel som i 5 celler kronisk eksponert for xenobiotika, slik som celler i veggen i bronkiene og tarmene (Scheffer et al., Nature Medicine, 1:578-582, 1955). Dette systemet kan også tjene som et mål for å øke oral biotilgjengelighet.

10 Det har således blitt vist at det blir fremskaffet anvendelse, sammensetninger og sett som oppnår de forskjellige målene ifølge oppfinnelsen og som er vel tilpasset for å møte tilstandene for praktisk anvendelse.

15 Da forskjellige mulige utførelsesformer kan blir gjort ved oppfinnelsen ovenfor og da forskjellige forandringer kan blir gjort i utførelsesformene ovenfor, må det forstås at alt materiale beskrevet heri må bli tolket illustrativt og ikke på en begrensende måte.

Hva som er hevdet å være nytt og som det er ønsket å beskytte ved patentet er angitt i de følgende krav.

P a t e n t k r a v

1.
Anvendelse av en kombinasjon av et oralt biotilgjengelig forsterkende middel og taxan
5 til fremstilling av et medikament for behandling av cancer, tumor, neoplastisk vekst
eller ukontrollert vev- eller celleproliferasjon etter vevskade, der det forsterkende
middel er valgt fra gruppen bestående av cyklosporiner, ketoconazol, dexverapamil,
verapamil, dipyridamol, amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nicardipin,
etakrynsyre, propafenon, amiloridin, meldrøyealkaloider, cefoperazon, tetracyklin,
10 klorokin, fosfomycin, ivermectin, tamoxifen, VX-710, VX-853, genistein og beslektede
isoflavanoider, calfostin, ceramider, morfin, morfinkongener, andre opioider og
opiooidantagonister.

2.
15 Anvendelse ifølge krav 1, der det forsterkende midlet er ketoconazol, verapamil eller
dipyridamol.

3.
Anvendelse ifølge krav 1, der det forsterkende midlet er et cyklosporin.
20

4.
Anvendelse ifølge krav 3, der cyklosporinet er valgt fra gruppen bestående av
cyklosporin A-Z, (Me-Ile-4)-cyklosporin, dihydrocyklosporin A, dihydrocyklosporin C,
acetylcyklosporin A, og beslektede oligopeptider produsert av arter fra slekten
25 *Tolypocladium*.

5.
Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet er valgt fra gruppen bestående av
paclitaxel, docetaxel og farmasøytisk akseptable salter, metabolitter, analoger, derivater
30 og prodrugs derav.

6.
Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet er en metabolitt av paclitaxel.

- 35 7.
Anvendelse ifølge krav 6, der metabolitten av paclitaxel er representert ved formelen:

11.
Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet og det forsterkende middelet administreres sammen i en forenet oral doseringsform.
- 5 12.
Anvendelse ifølge krav 1, 2, 3 eller 7, der taxanet er paclitaxel.
13.
Anvendelse ifølge krav 12, der det forsterkende middelet er cyklosporin A.
- 10 14.
Anvendelse ifølge krav 13, der cyklosporin A skal administreres i en mengde på fra omtrent 0,1 til 15 mg/kg av pasientens kroppsvekt.
- 15 15.
Anvendelse ifølge krav 14, der paclitaxelet skal administreres én gang i uken.
16.
Anvendelse ifølge krav 15, der paclitaxelet skal administreres i en oppdelt dose.
- 20 17.
Anvendelse ifølge krav 1, 2, 3 eller 7, der taxanet er docetaxel.
18.
25 Anvendelse ifølge krav 17, der det forsterkende middelet er cyklosporin A.
19.
Anvendelse ifølge krav 18, der cyklosporin A skal administreres i en mengde på fra omtrent 0,1 til 20 mg/kg av pasientens kroppsvekt.
- 30 20.
Anvendelse ifølge krav 19, der cyklosporin A skal administreres i en mengde på omtrent 15 mg/kg.

21.

Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der to eller flere doser av taxanet skal administreres etter en enkeltdose av det forsterkende middelet.

5 22.

Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet skal administreres i en mengde på omtrent 20 til 1,000 mg/m² basert på pasientens kroppsoverflateområde.

23.

10 24. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet er paclitaxel som skal administreres i en mengde på omtrent 2 til 30 mg/kg basert på pasientens kroppsvekt.

24.

15 25. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der det forsterkende middelet skal administreres i en mengde på omtrent 0,1 til omtrent 15 mg/kg basert på pasientens kroppsvekt.

25.

20 26. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet, det forsterkende middelet eller begge skal administreres i en doseringsform valgt fra gruppen bestående av tablett, kapsler, kapletter, piller, pastiller og flytende oppløsninger, suspensjoner eller eliksirer.

26.

25 27. Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet er paclitaxel i en formulering som ytterligere omfatter en polyetoksyliert lakserolje, alkohol eller polyoksytyliert sorbitanmonooleat.

27.

30 28. Anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er valgt fra gruppen bestående av kimcelle-cancere, ovariecancer, cancer i bukspyttkjertelen, brystcancer, lungecancer, hode- og nakkekarcinom, hepatocellulær karcinom, levermetastaser, urogenital og magetarmkanalcancere, Kaposi sarkom, polycystisk nyresykdom og malaria.

28.

35 29. Anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er valgt fra gruppen bestående av brystcancer, ovariecancer, magetarmkanalcancer og lungecancer.

29.
Anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er brystcancer.
30.
5 Anvendelse ifølge 1, der sykdommen er lungecancer.
31.
Anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er cancer i magetarmkanalen.
- 10 32.
Anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er ovariecancer.
33.
Anvendelse ifølge krav 20 til 32, der taxanet er paclitaxel og det biotilgjengelige forster-
15 kende middelet er cyklosporin A.
34.
Anvendelse ifølge krav 33, der medikamentet skal administreres i fra omtrent 0,1 til 15
20 mg/kg cyklosporin A.
35.
Anvendelse ifølge krav 34, der paclitaxelet og cyklosporin A skal ko-administreres
oralt omtrent én gang i uken.
- 25 36.
Anvendelse ifølge krav 35, der paclitaxelet skal administreres oralt i en oppdelt dose.
37.
Anvendelse ifølge krav 29 til 32, der taxanet er docetaxel.
- 30 38.
Anvendelse ifølge krav 37, der det biotilgjengelige forsterkende middelet er cyklosporin
A.

39.
Anvendelse ifølge krav 38, der medikamentet skal administreres oralt i omtrent 0,1 til omtrent 20 mg/kg av cyklosporin A.
- 5 40.
Anvendelse ifølge krav 39, der cyklosporin A skal administreres oralt i en mengde på omtrent 15 mg/kg.
41.
10 Anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 14, 19, 22, 23, 24, 34, 39 og 40, der pasienten er et menneske.
42.
15 Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet er valgt fra gruppen bestående av paclitaxel, docetaxel og derivater og prodrugs derav.
43.
20 Anvendelse ifølge krav 1 eller 10, der medikamentet skal ko-administreres oralt i en mengde på fra omtrent 0,1 til 10 mg/kg basert på pasientens kroppsvekt.
44.
Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der taxanet, medikamentet eller både taxanet og medikamentet skal administreres i en tablett eller kapsel.
- 25 45.
Anvendelse ifølge krav 1, der sykdommen er en cancer, tumor eller ondartethet.
46.
30 Anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, der det biotilgjengelige forsterkende middelet er cyklosporin A.
47.
35 Sammensetning som er egnet for oral administrering, som omfatter effektive mengder av et taxan, og et biotilgjengelig forsterkende middel, der det forsterkende middel er valgt fra gruppen bestående av cyklosporiner, ketoconazol, dexverapamil, verapamil, dipyridamol, amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nocardipin, etakrynsyre, propafenon, amiloridin, meldrøyealkaloider, cefoperazon, tetracyklin, klorokin,

fosfomycin, ivermectin, tamoxifen, VX-710, VX-853, genistein og beslektede isoflavanoider, calfostin, ceramider, morfin, morfinkongener, andre opioider og opioidantagonister.

5 48.

Sammensetning ifølge krav 47, der det forsterkende midlet er ketoconazol, verapamil eller dipyridamol.

49.

- 10 Sammensetning ifølge krav 47, der taxanet er valgt fra gruppen bestående av paclitaxel, docetaxel og farmasøytisk akseptable salter, analoger, metabolitter, derivater og pro-drugs derav.

50.

- 15 Sammensetning ifølge krav 47, der taxanet er paclitaxel.

51.

Sammensetning ifølge krav 47, der taxanet er docetaxel.

20 52.

Sammensetning ifølge krav 50 eller 51, der det orale biotilgjengelige forsterkende middelet er cyklosporin A.

53.

- 25 Sammensetning ifølge krav 47, som er på en doseringsform valgt fra gruppen bestående av tabletter, kapsler, kapletter, piller, pastiller og flytende løsninger, suspensjoner og eliksirer.

54.

- 30 Sammensetning ifølge krav 47, som er på formen av en tablett eller kapsel.

55.

Sammensetning ifølge krav 52, som er på formen av en tablett eller kapsel.

35 56.

Sett som omfatter en oral doseringsform som inneholder et forsterkende middel og en oral doseringsform som inneholder et taxan, eller en forenet oral doseringsform som in-

- neholder både det forsterkende middelet og taxanet, der det forsterkende middel er valgt fra gruppen bestående av cyklosporiner, ketoconazol, dexverapamil, verapamil, dipyridamol, amiodaron, nifedipin, reserpin, quinidin, nicardipin, etakrynsyre, propafenon, amiloridin, meldrøyealkaloider, cefoperazon, tetracyklin, klorokin,
- 5 fosfomycin, ivermectin, tamoxifen, VX-710, VX-853, genistein og beslektede isoflavanoider, calfostin, ceramider, morfin, morfinkongener, andre opioider og opioidantagonister, som ytterligere omfatter et innlegg som inneholder trykt doseringsinformasjon for ko-administreringen av det forsterkende middelet og taxanet.
- 10 57.
Sett ifølge krav 56, der det forsterkende midlet er ketoconazol, verapamil eller dipyridamol.
- 58.
- 15 Sett ifølge krav 56, der det forsterkende middelet og taxanet finnes i separate orale farmasøytiske doseringsformer.
59.
Sett ifølge krav 56, som omfatter den forenede orale doseringsformen.
- 20 60.
Sett ifølge krav 56, der taxanet er paclitaxel.
- 61.
- 25 Sett ifølge krav 56, der taxanet er docetaxel.
62.
Sett ifølge krav 60 eller 61, der det forsterkende middelet er cyklosporin A.
- 30 63.
Sett ifølge krav 56, der doseringsformen, den forenede orale doseringsformen eller begge er valgt fra gruppen bestående av tabletter, kapsler, kapletter, piller, pastiller og flytende løsninger, suspensjoner og eliksirer.
- 35 64.
Sett ifølge krav 56, der doseringsformen, den forenede orale doseringsformen eller begge er valgt fra gruppen bestående av tabletter og kapsler.

FIG. 1

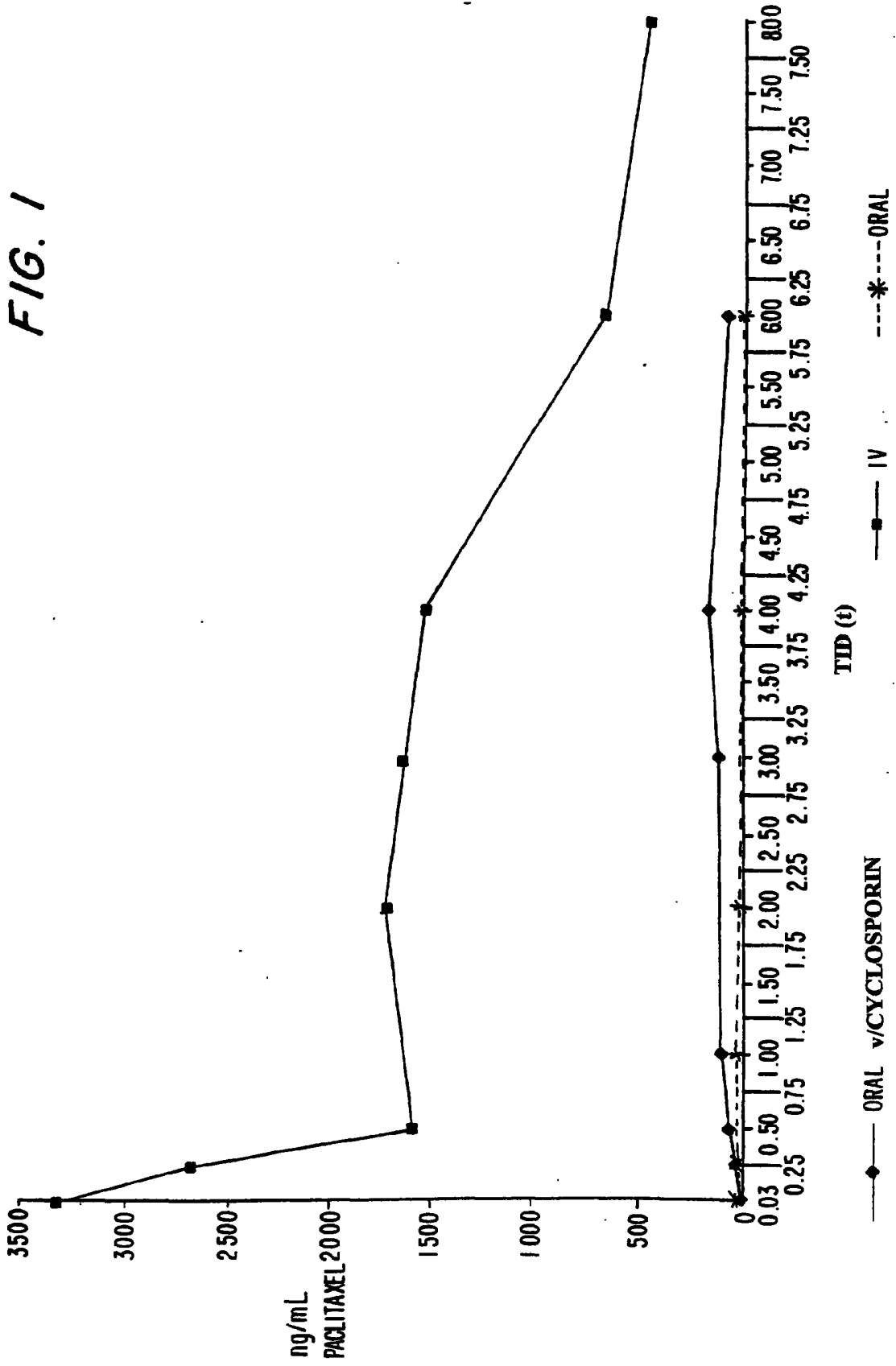


FIG. 2

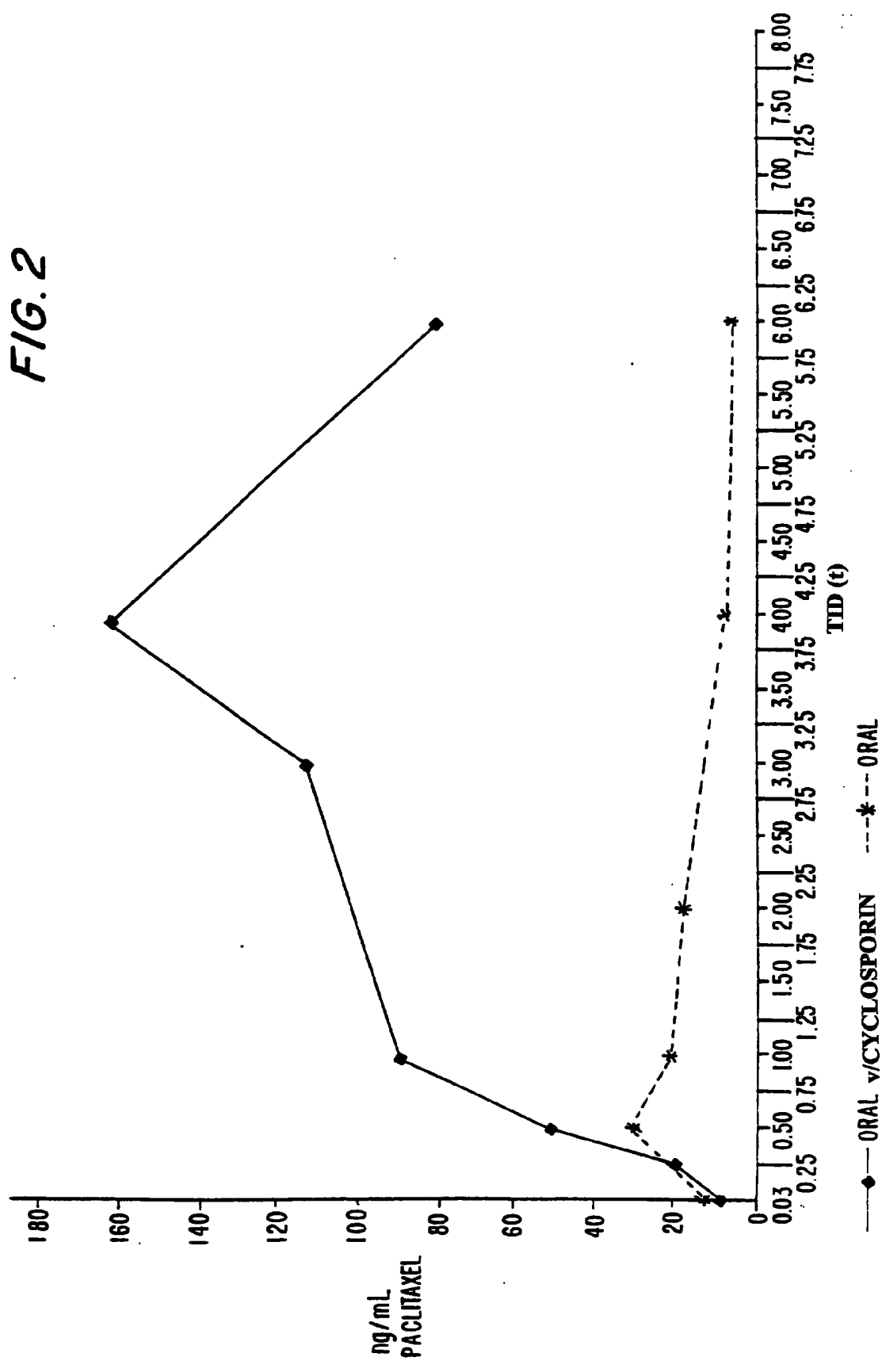


FIG. 3

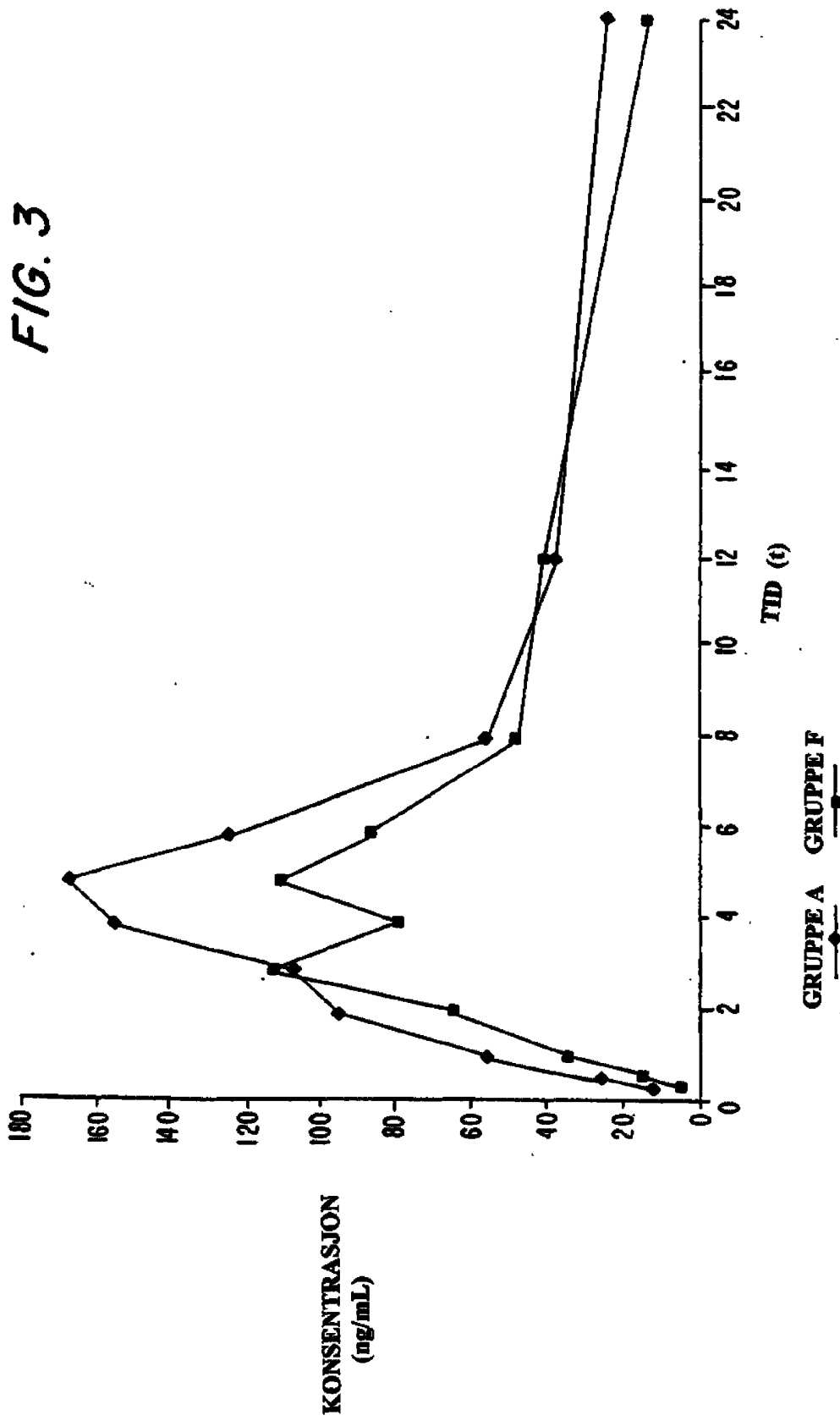


FIG. 4

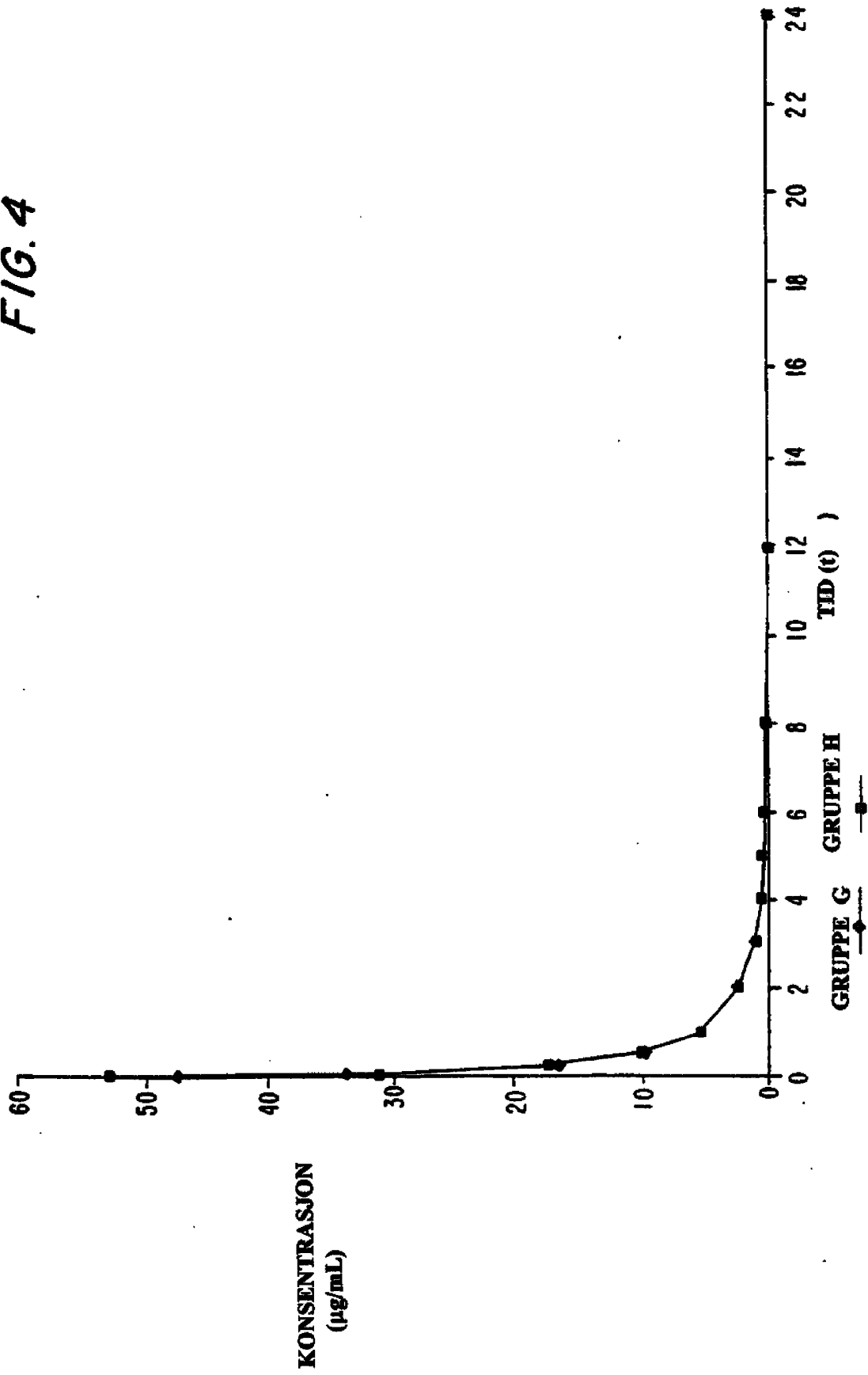


FIG. 5

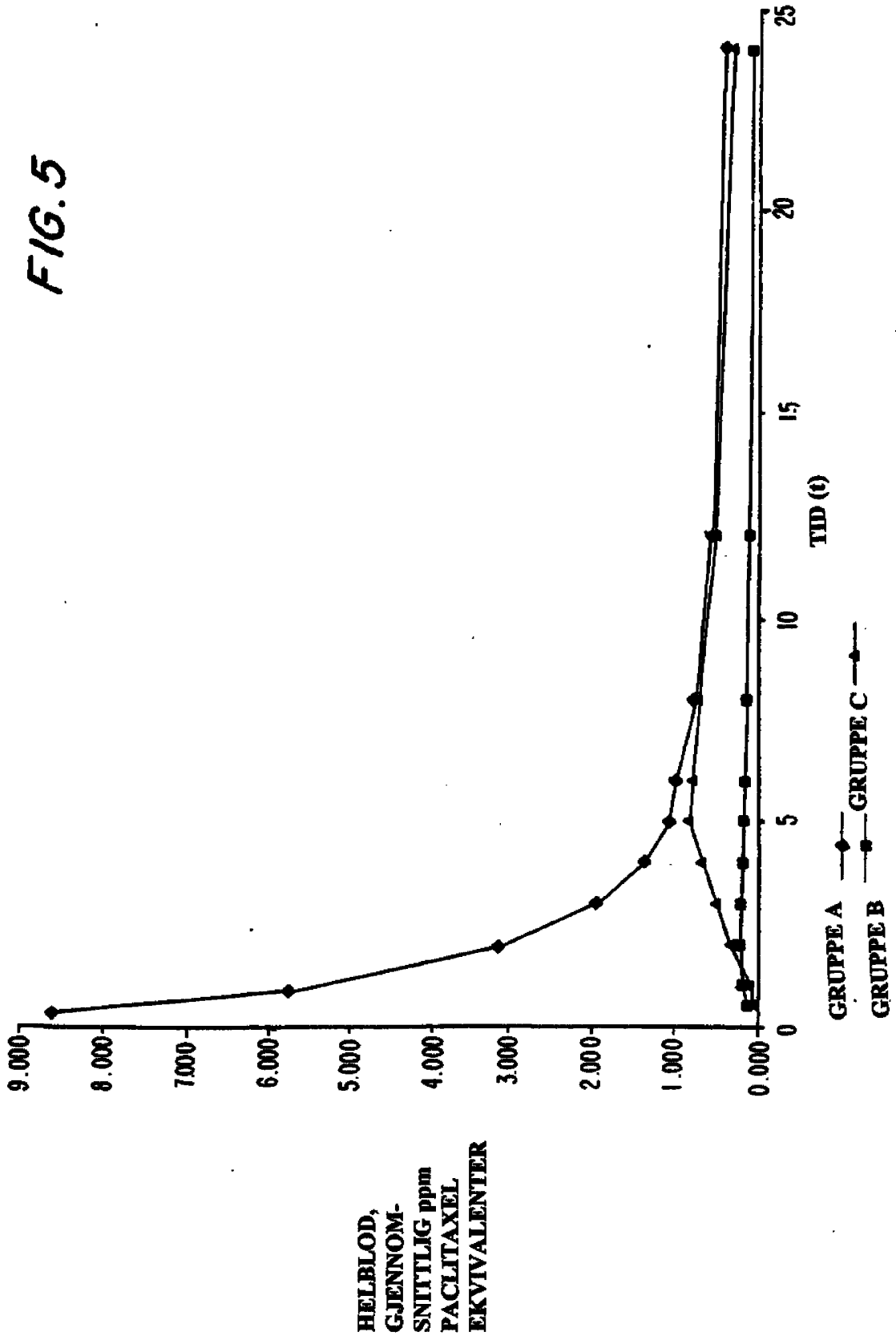


FIG. 6

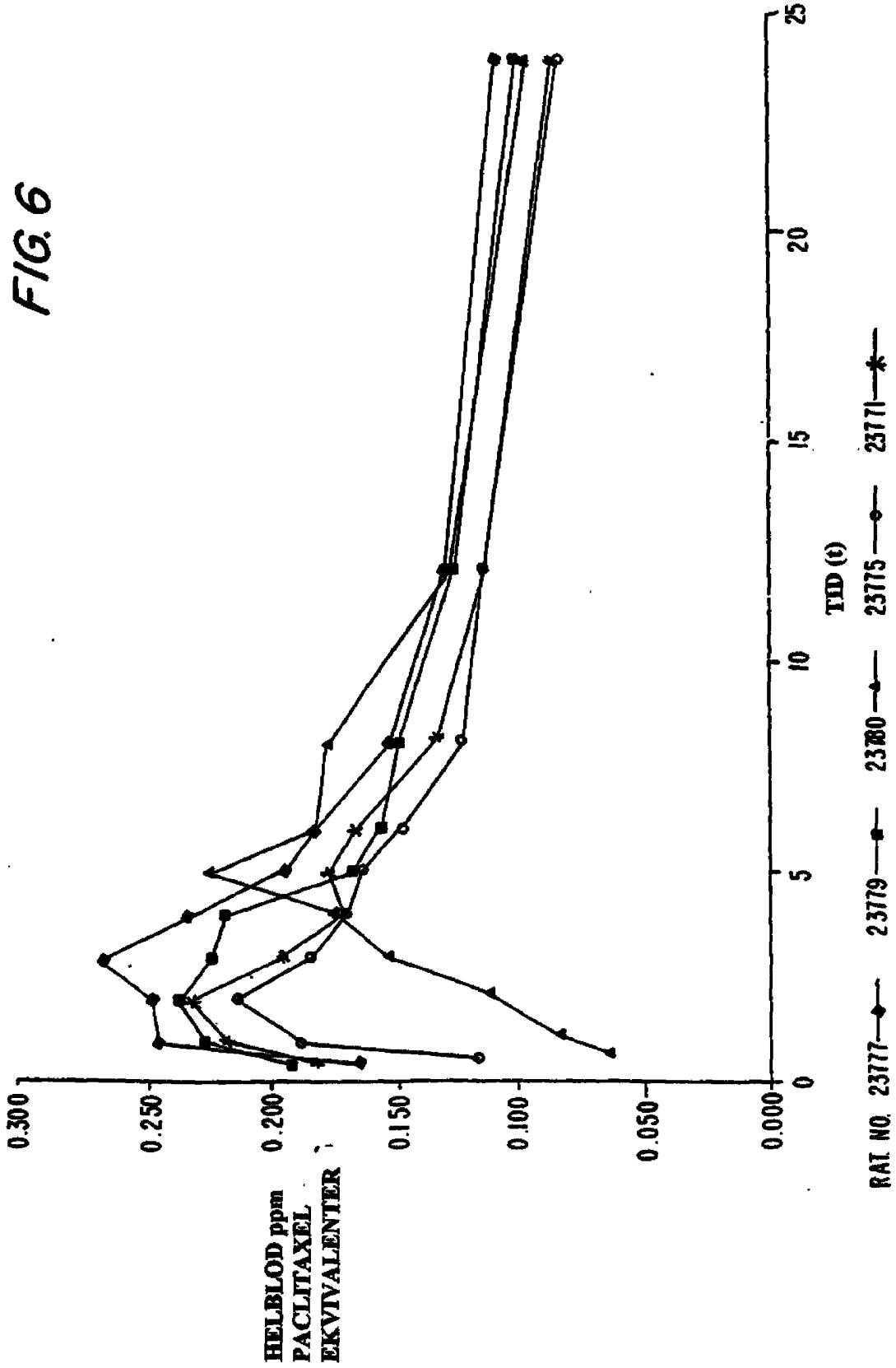


FIG. 7

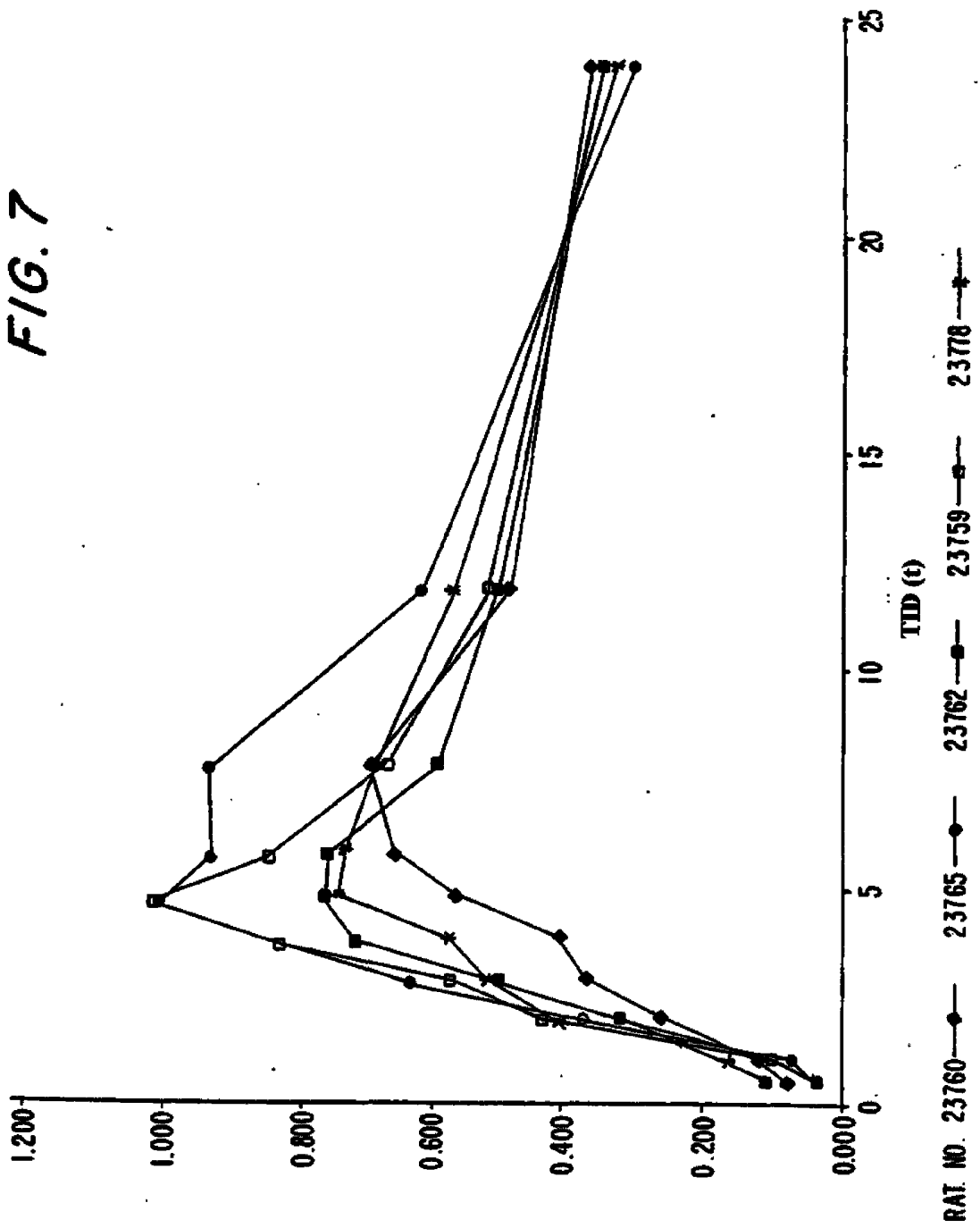


FIG. 7A

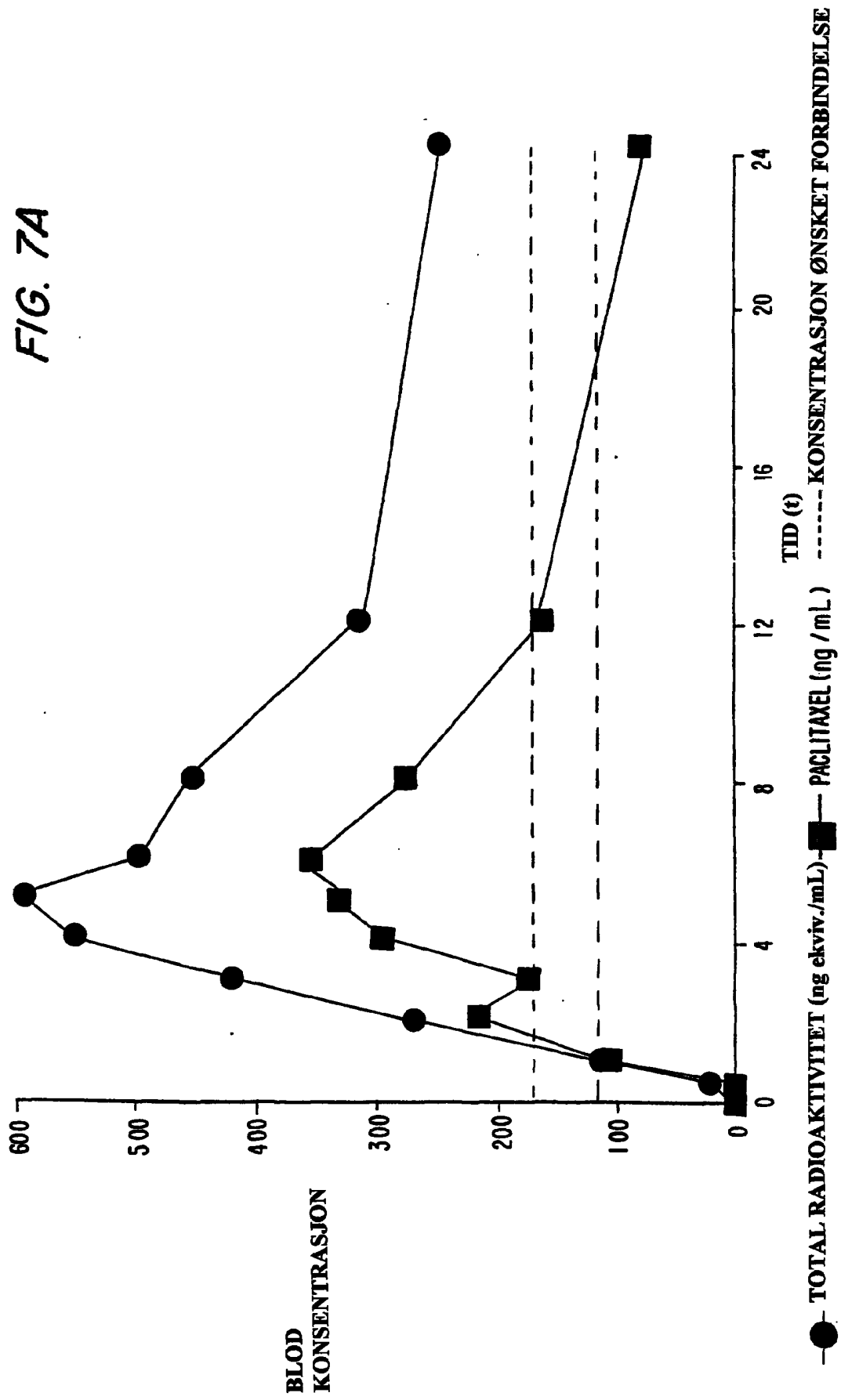


FIG. 7B

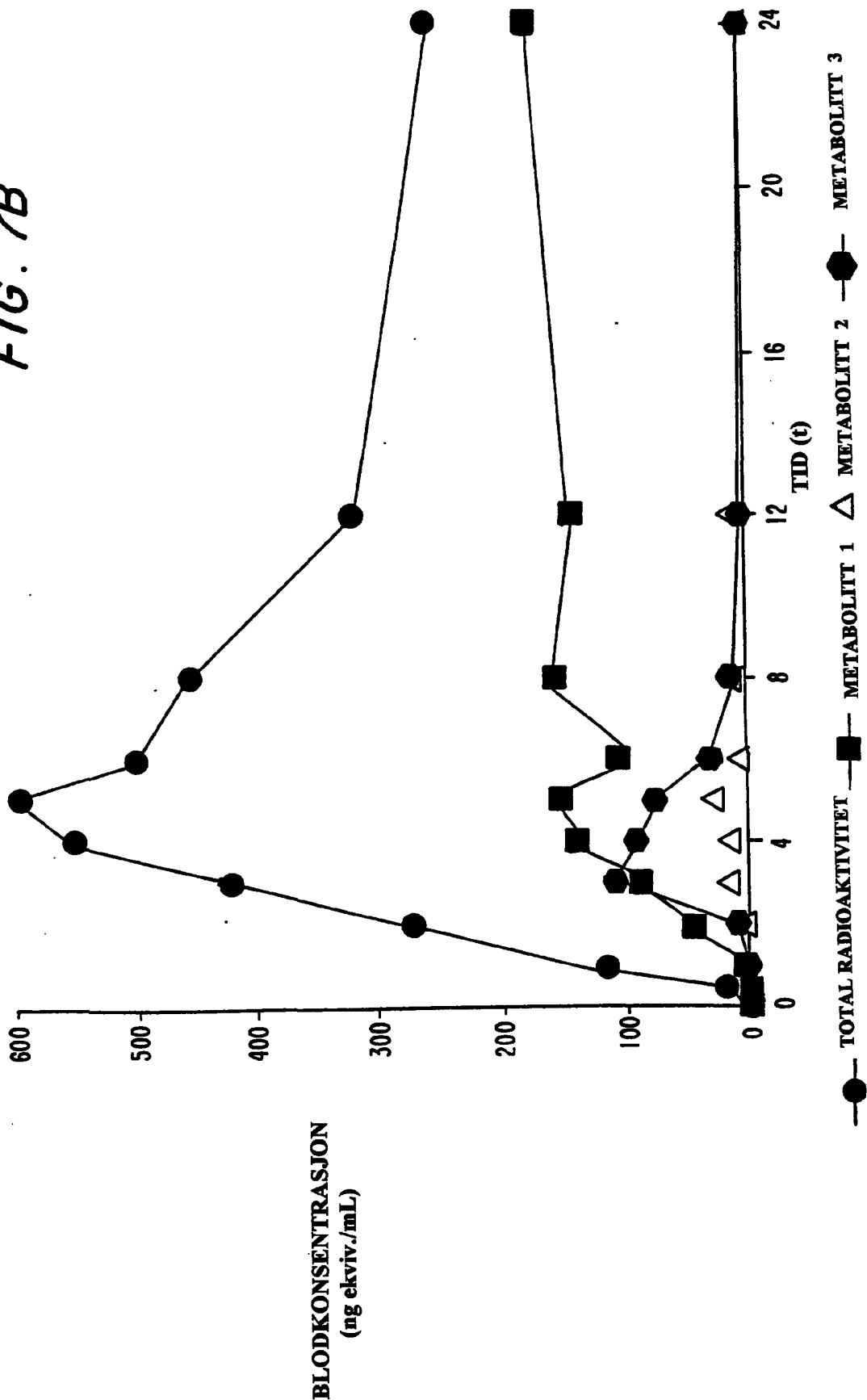


FIG. 8

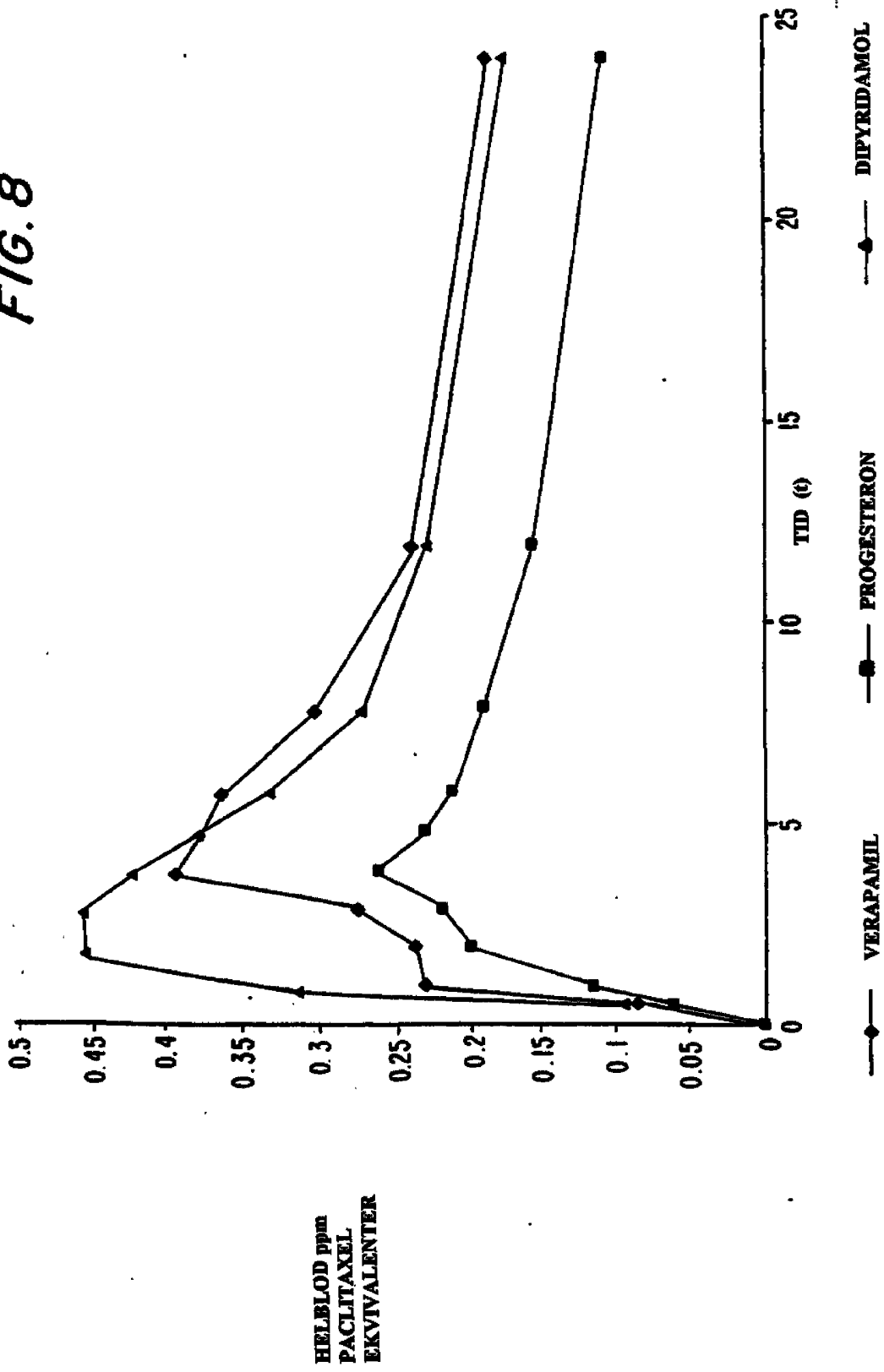


FIG. 9

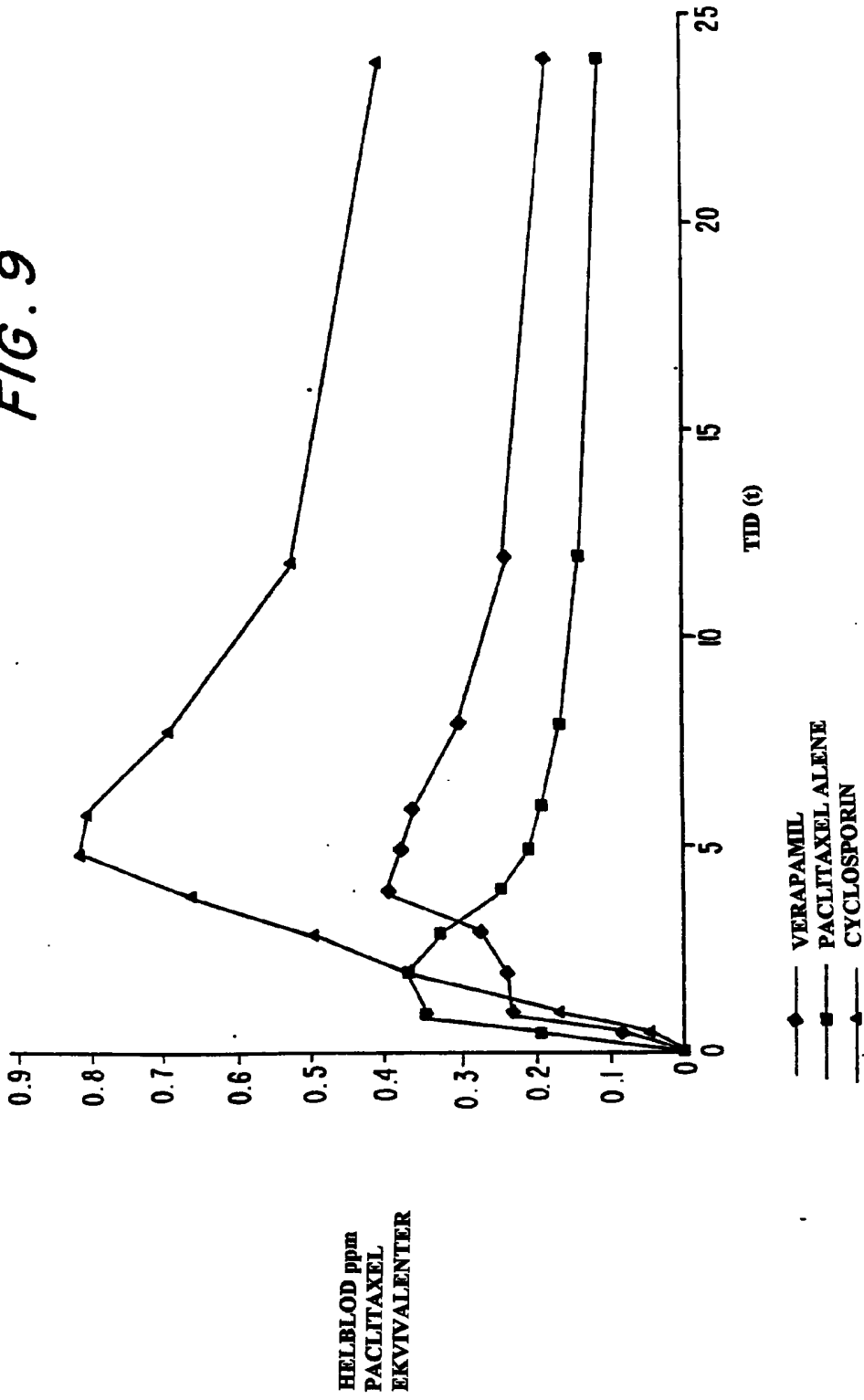


FIG. 10

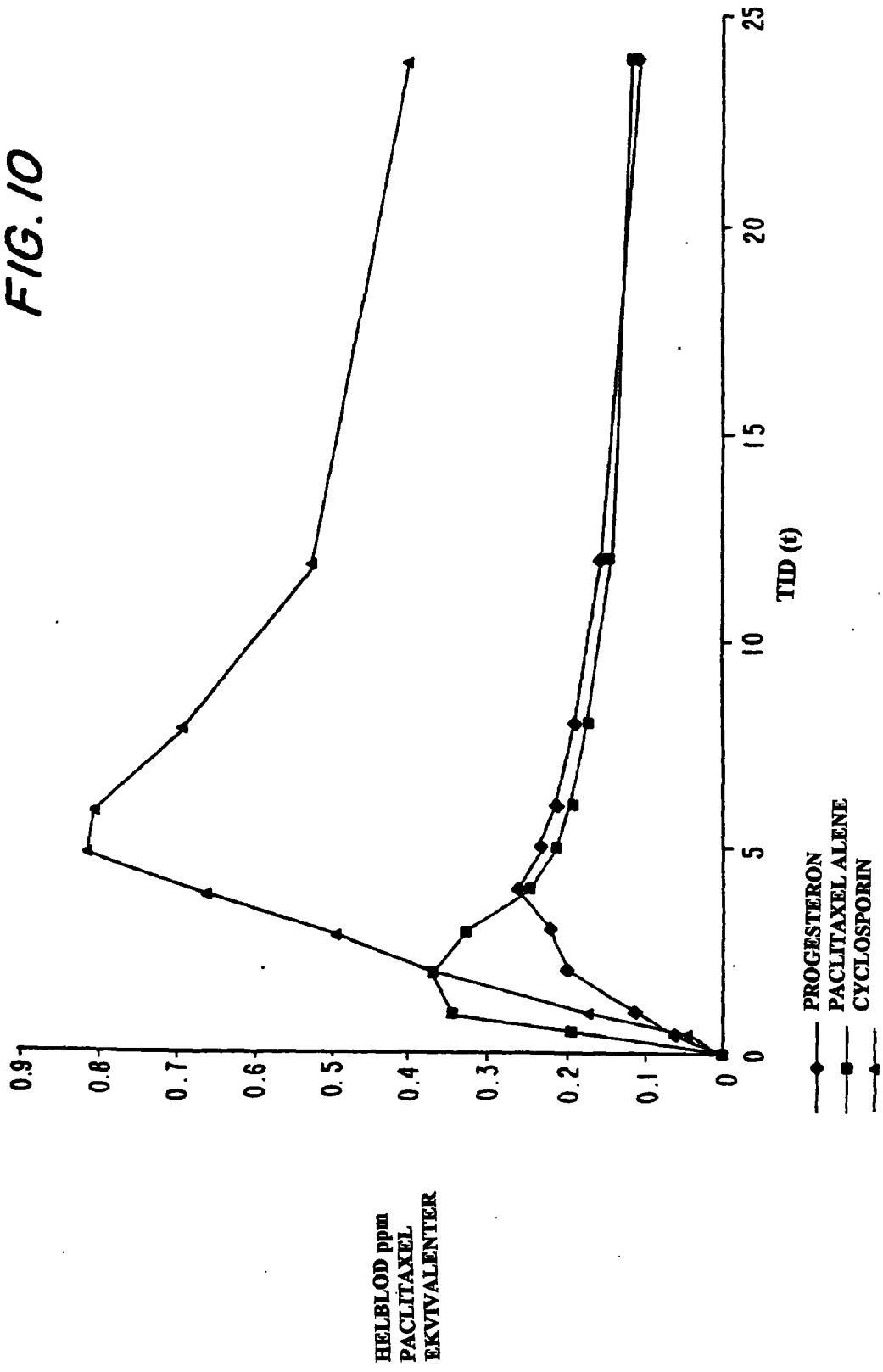


FIG. 11

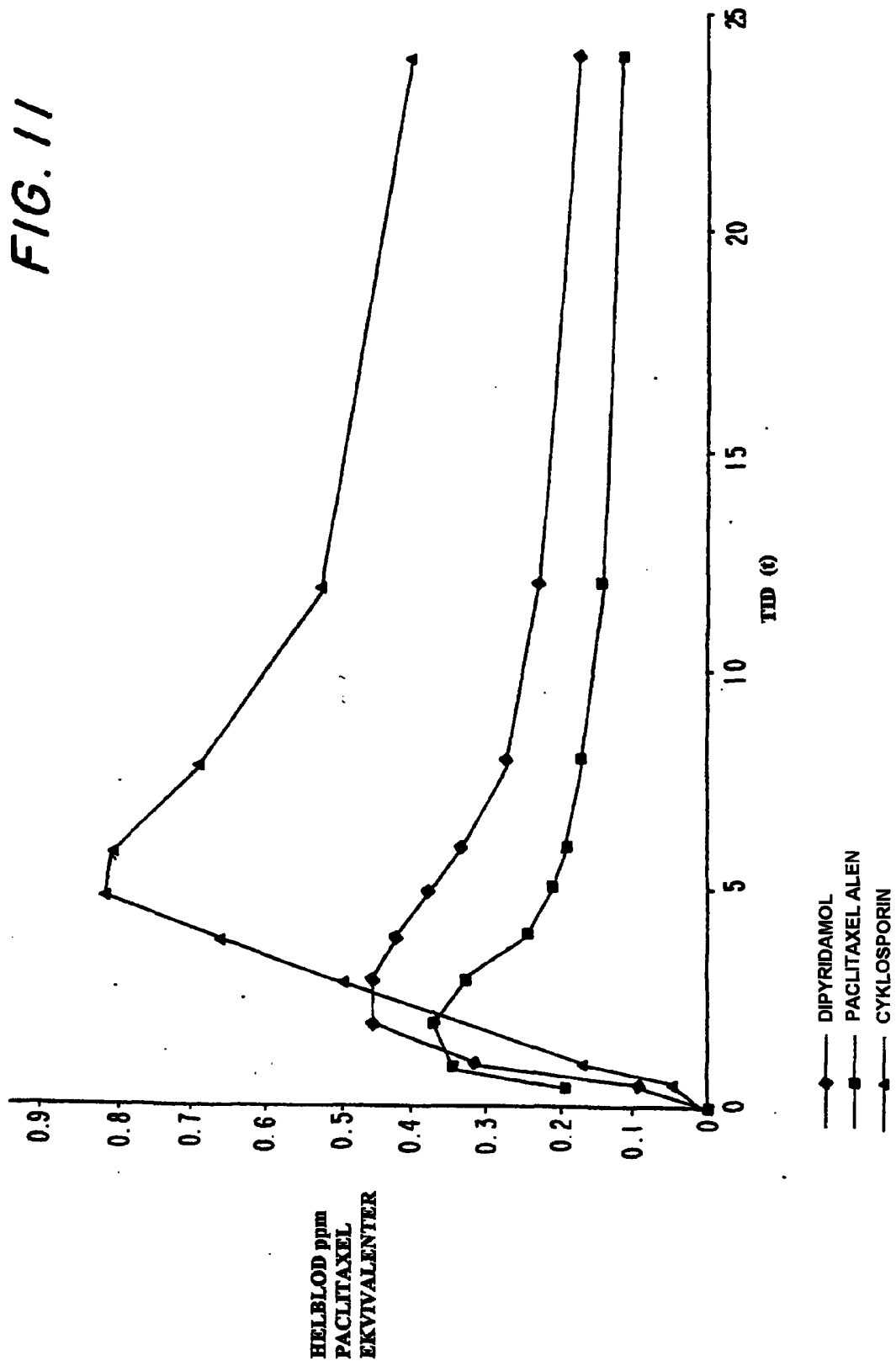


FIG. 12

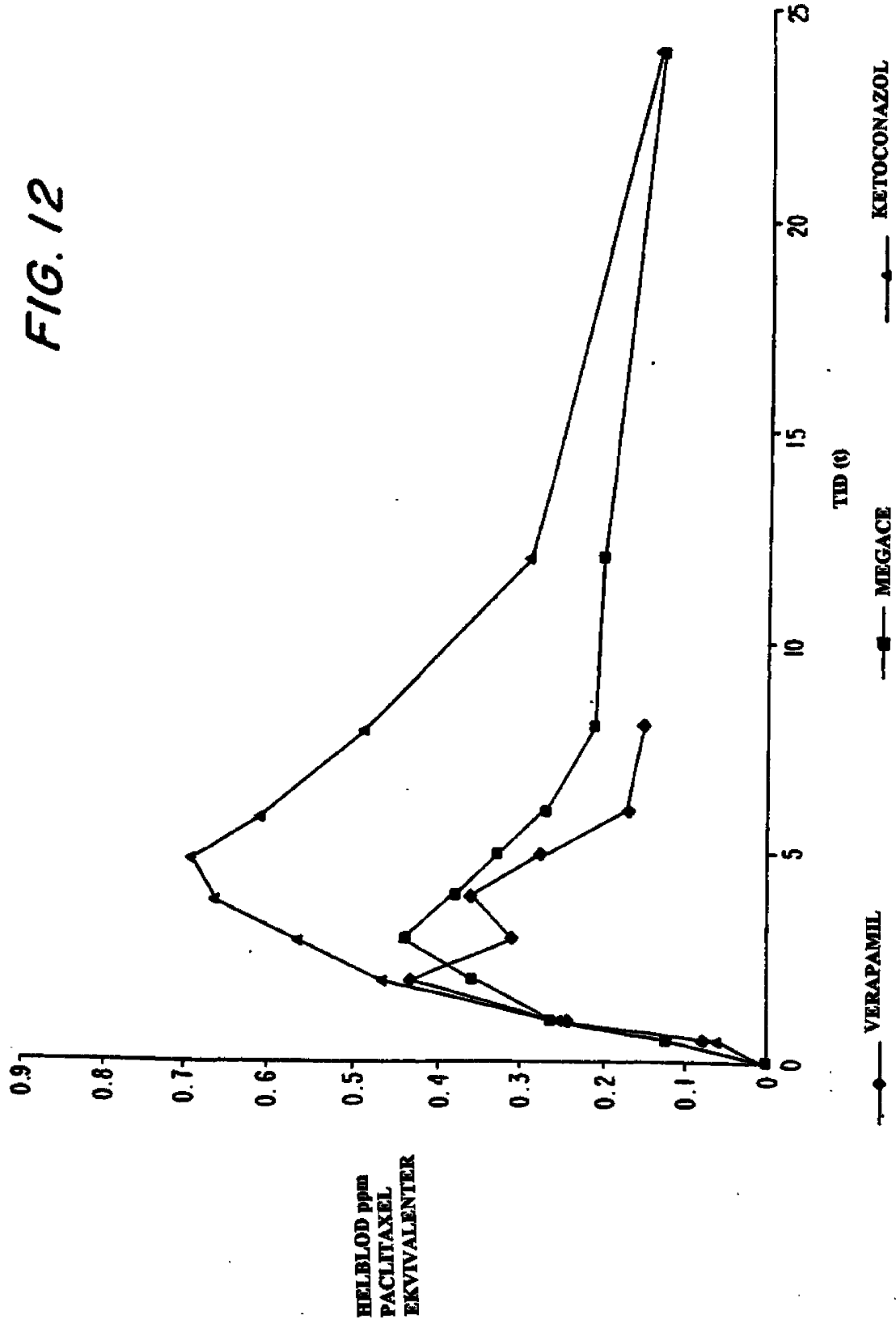


FIG. 13

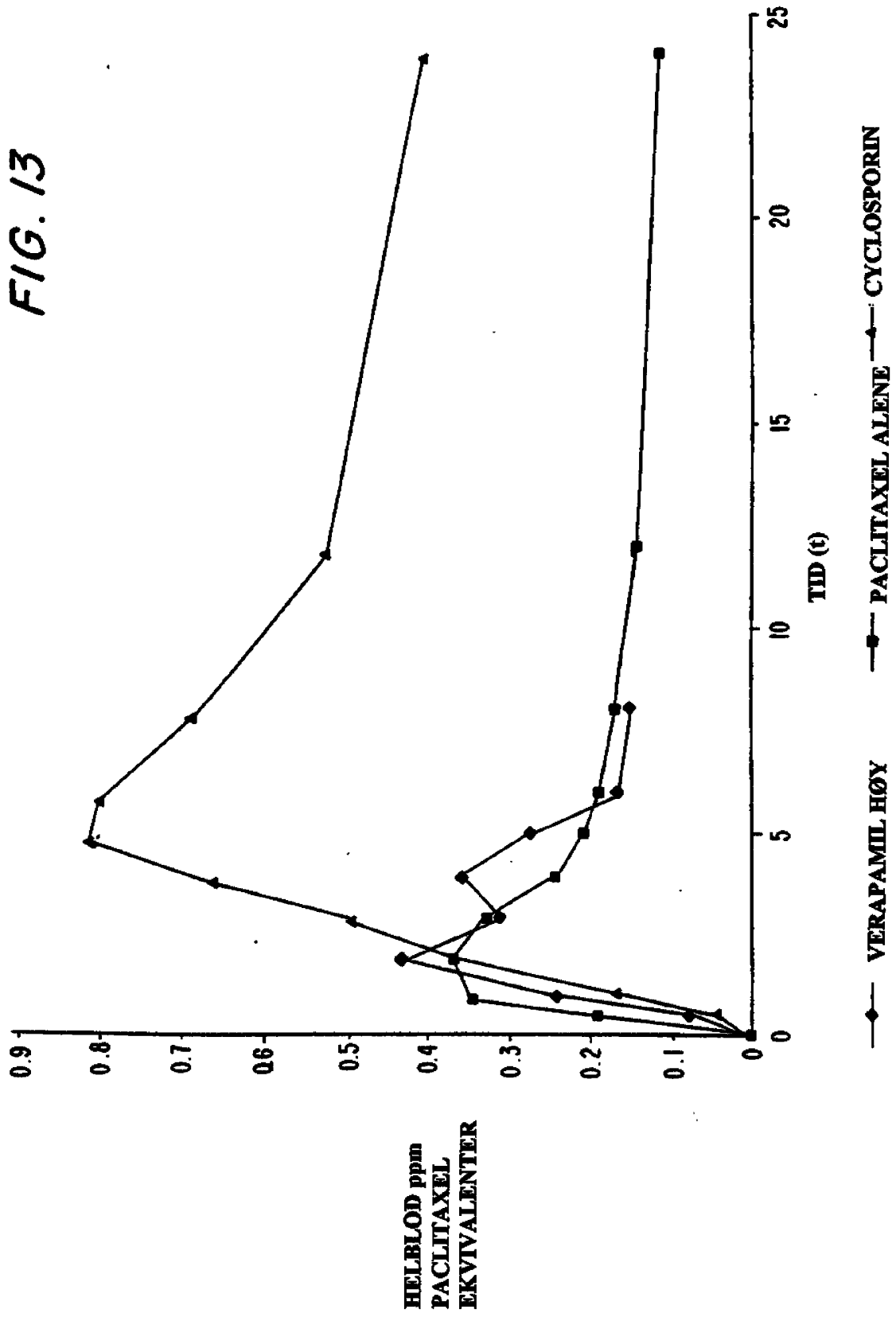


FIG. 14

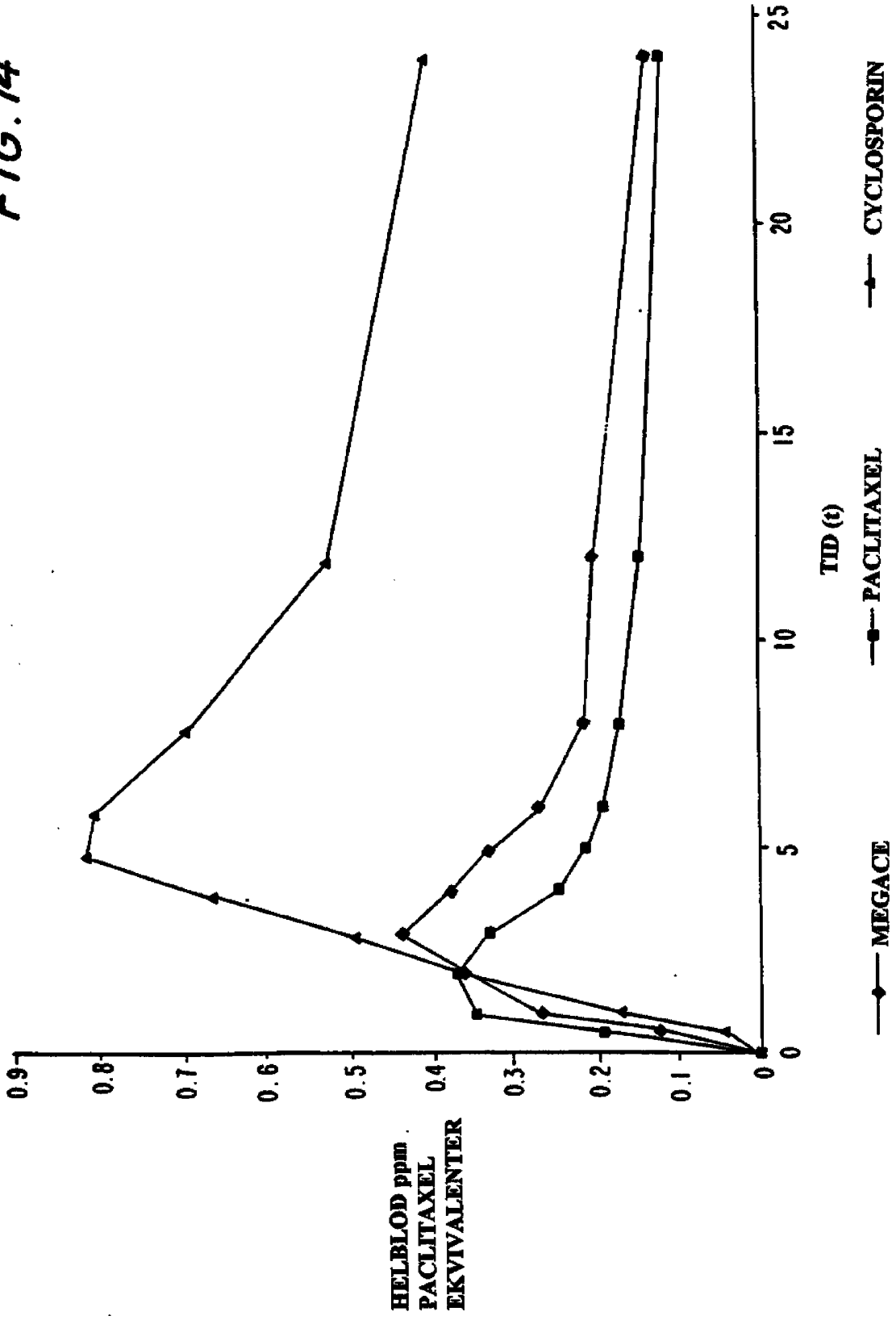


FIG. 15

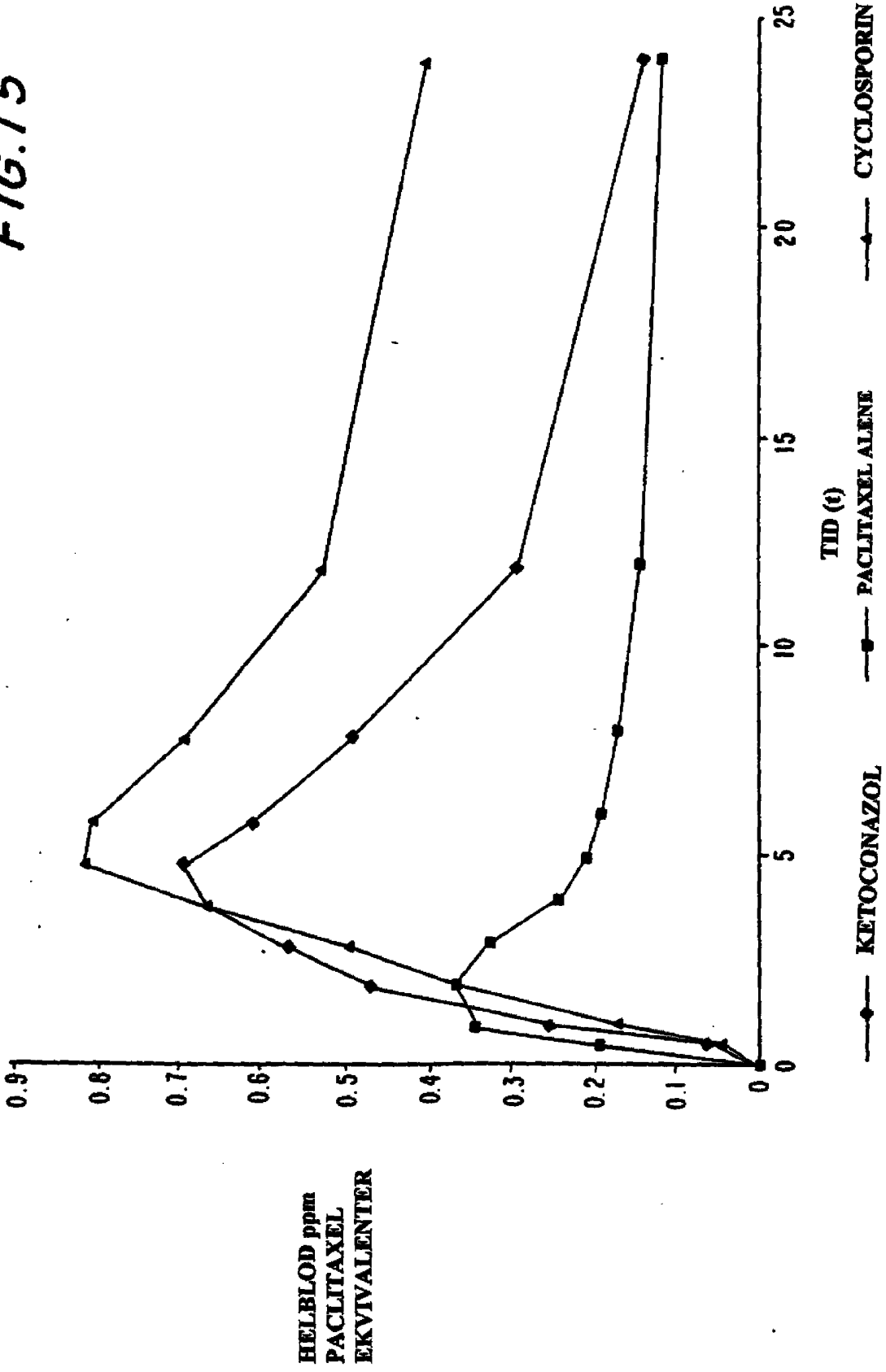


FIG. 16

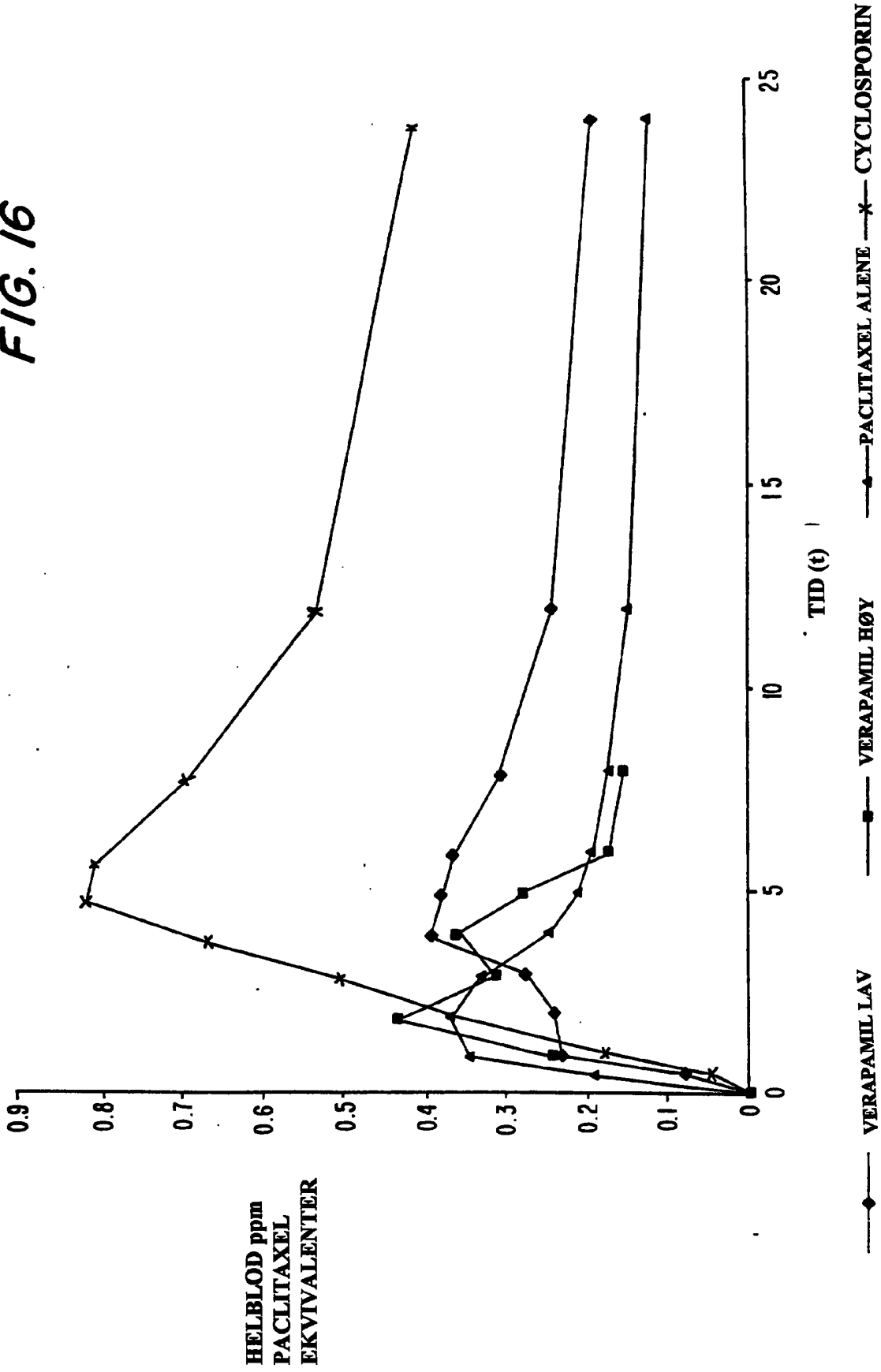


FIG. 17

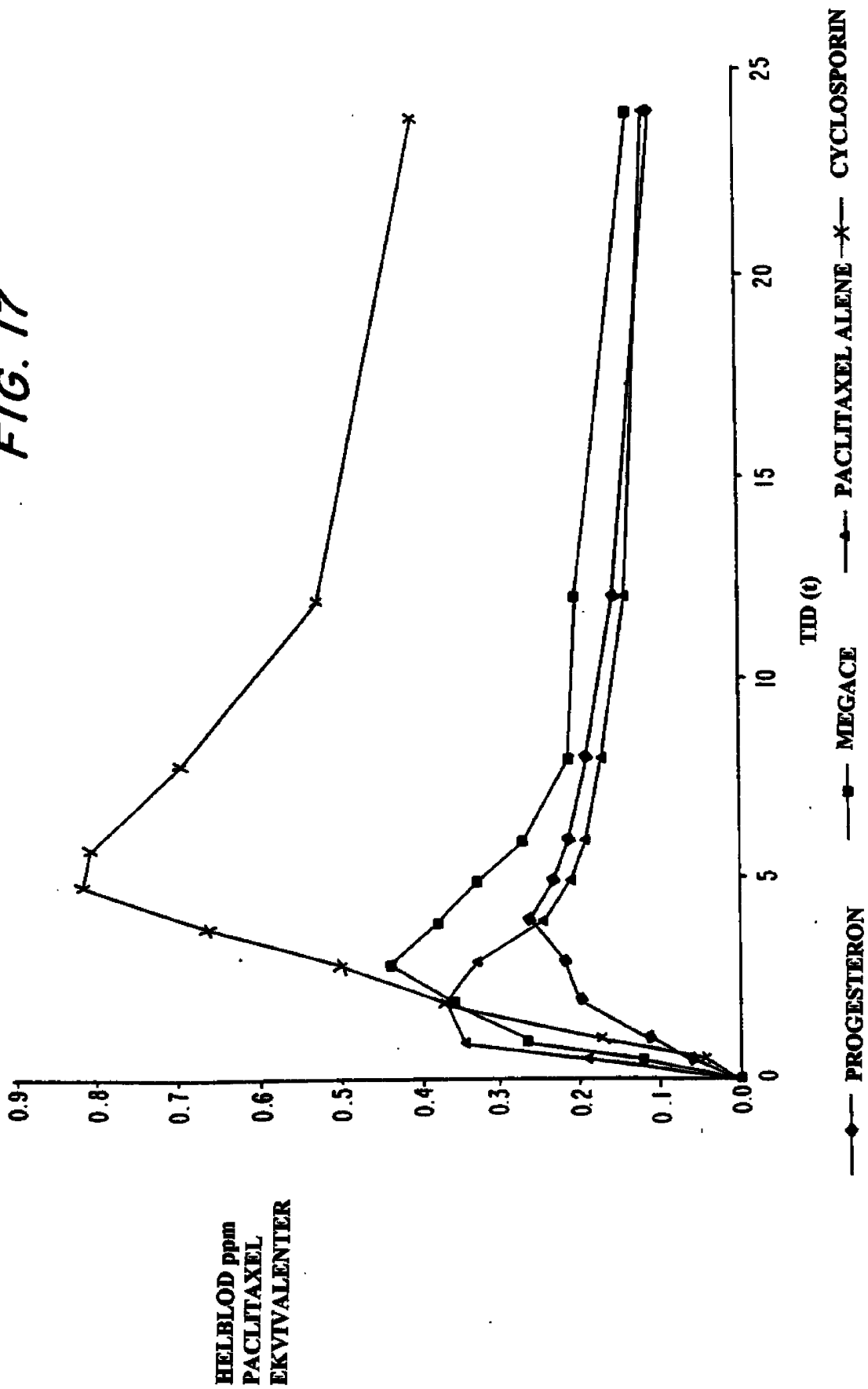


FIG. 17A

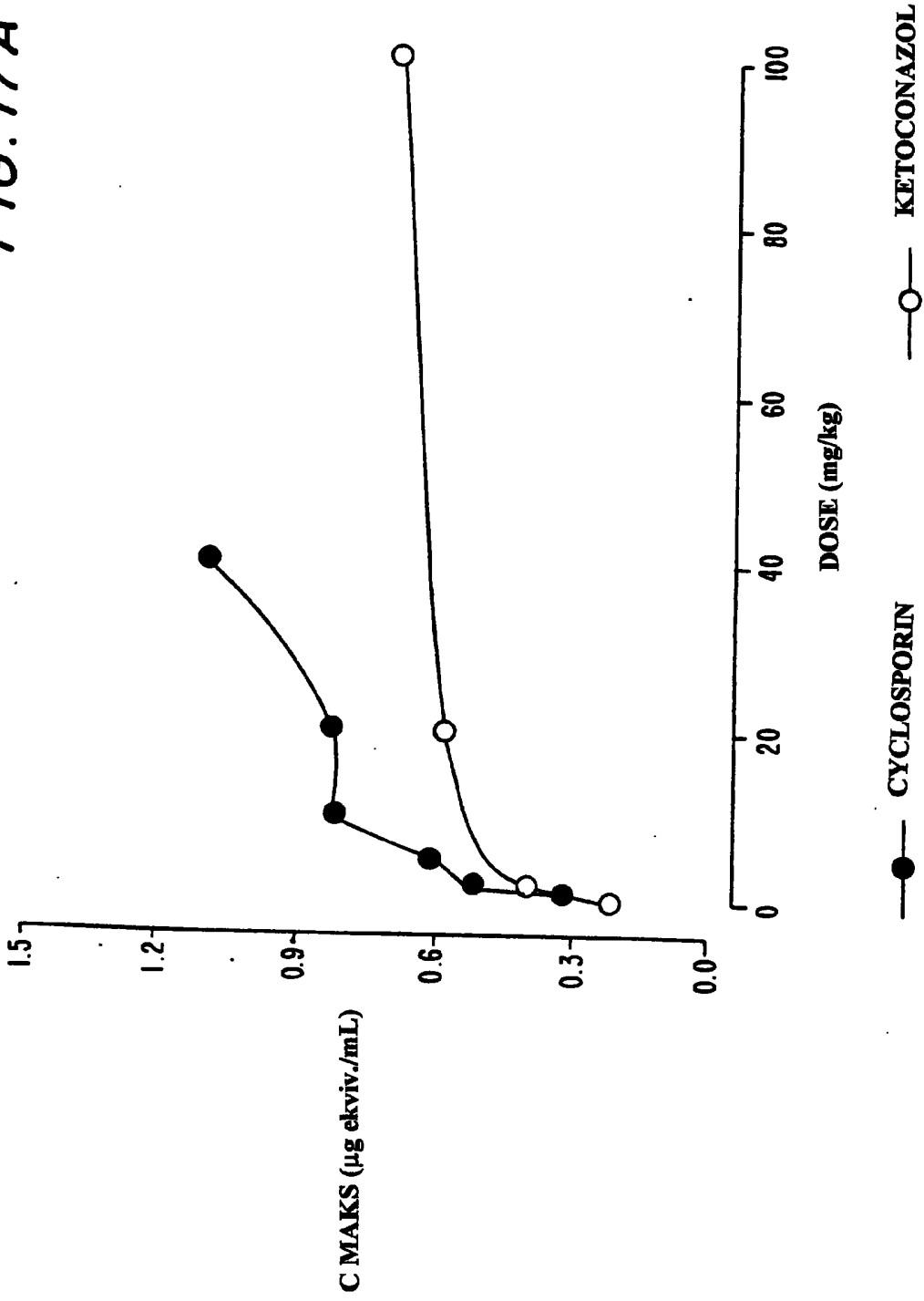


FIG. 17B

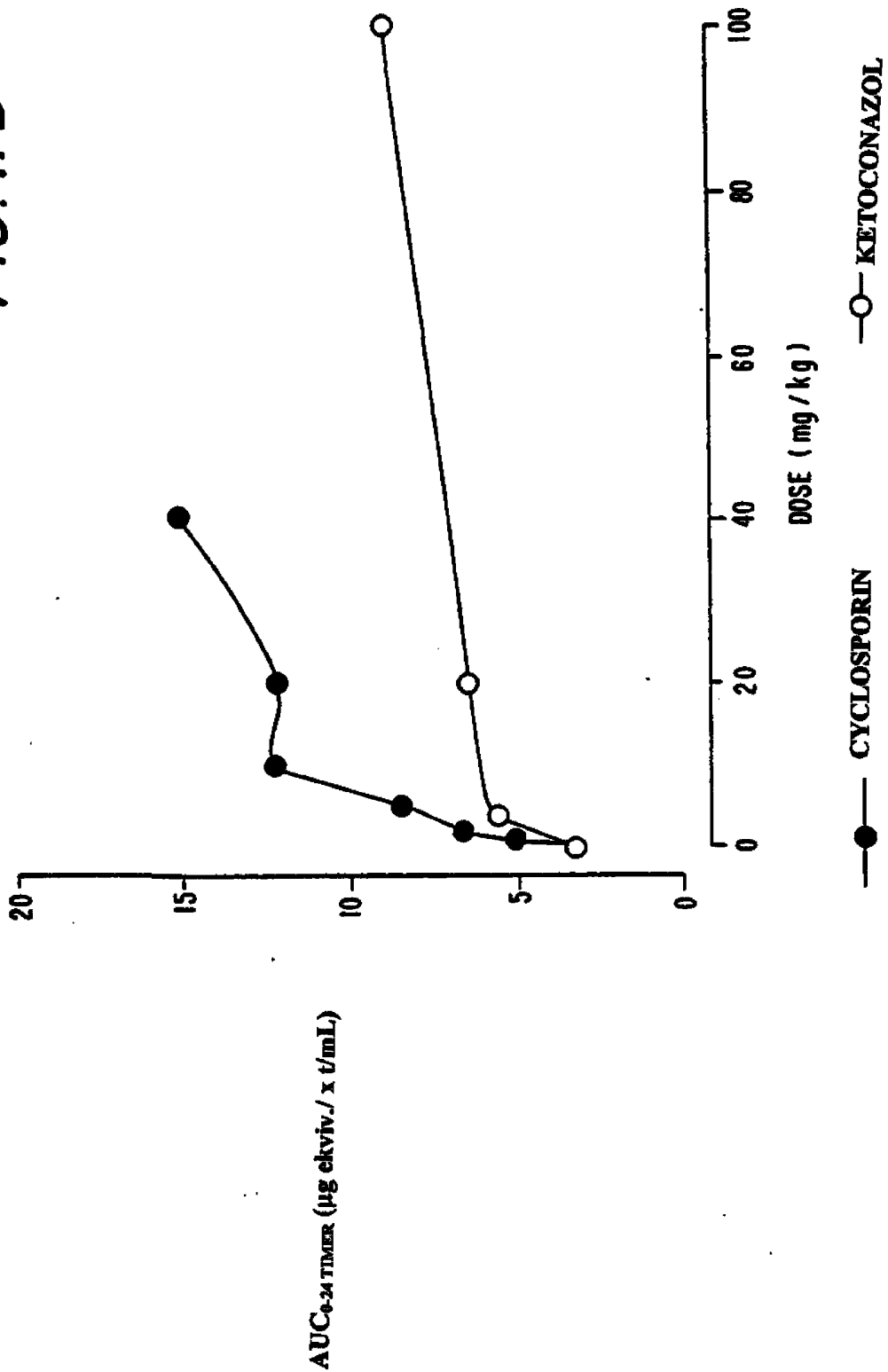


FIG. 18

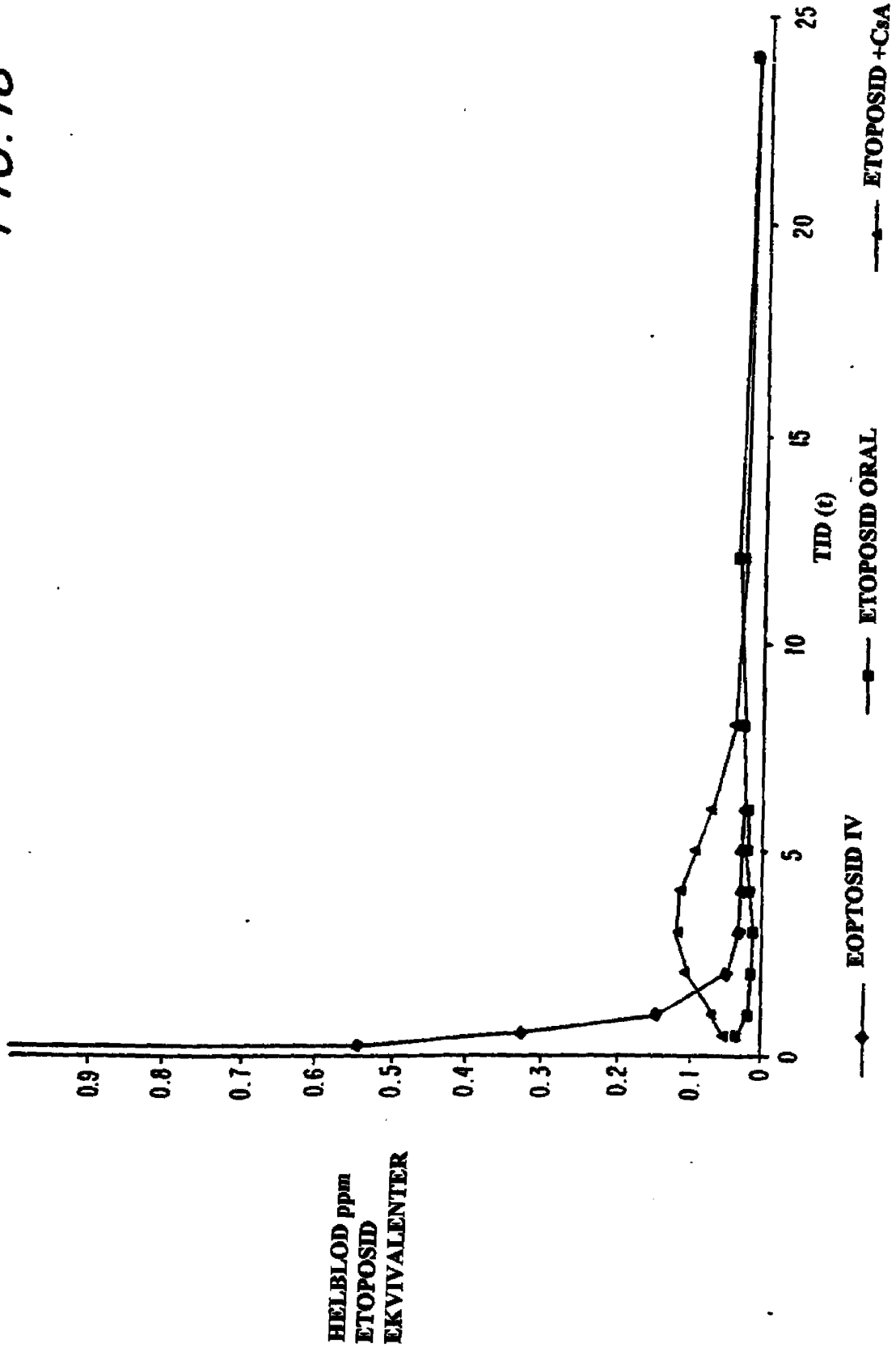


FIG. 19

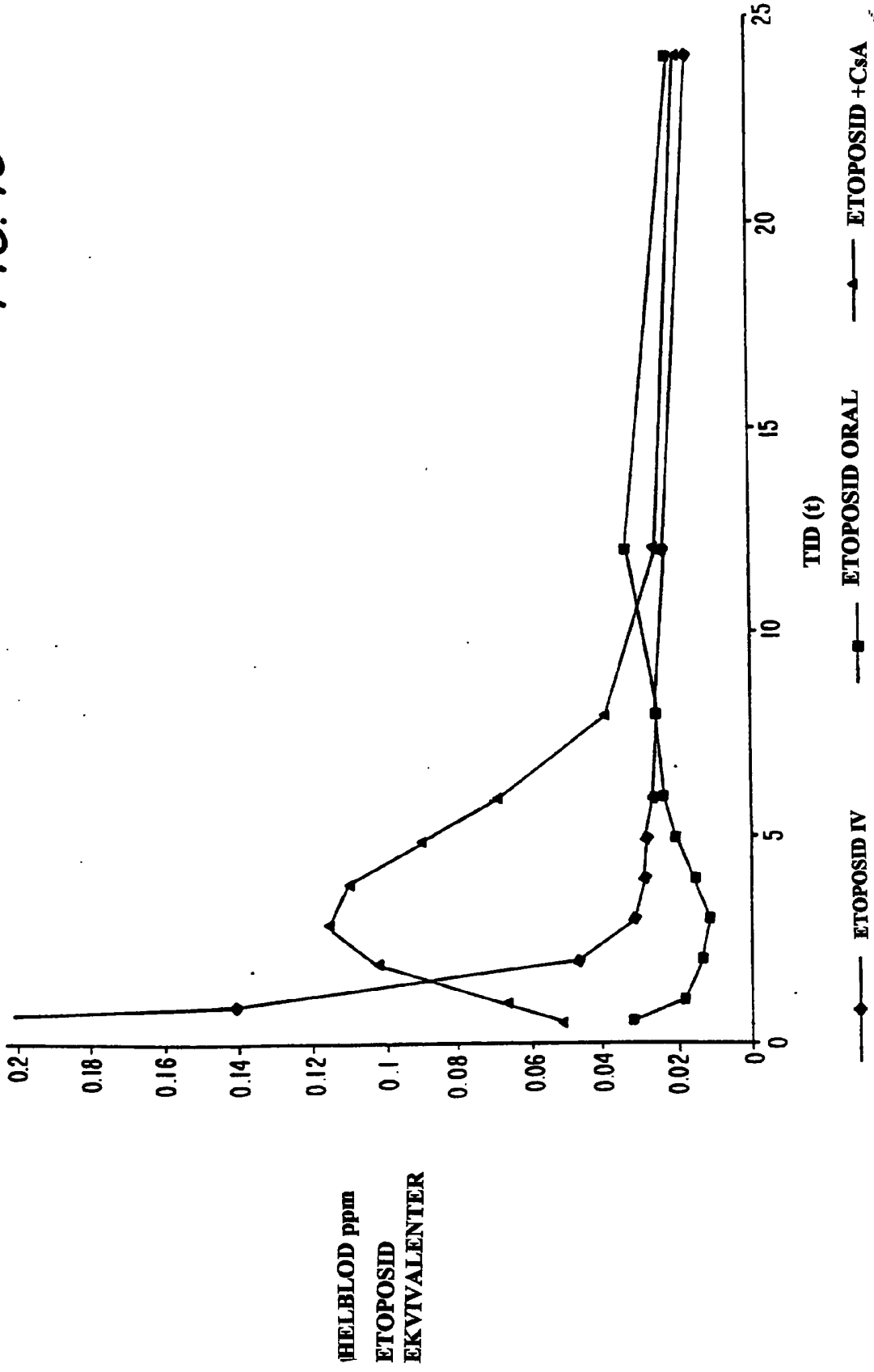


FIG. 20

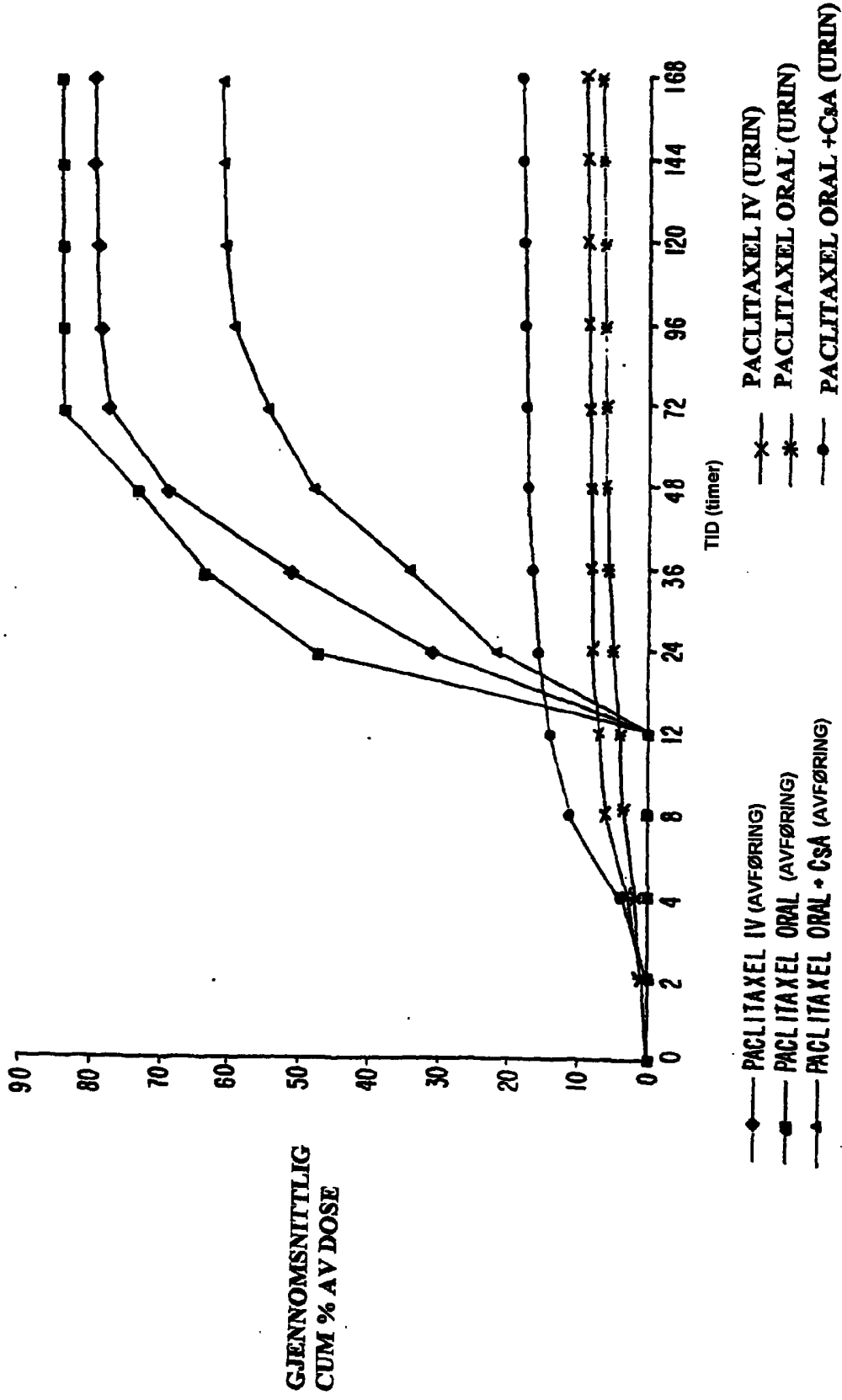


FIG. 21

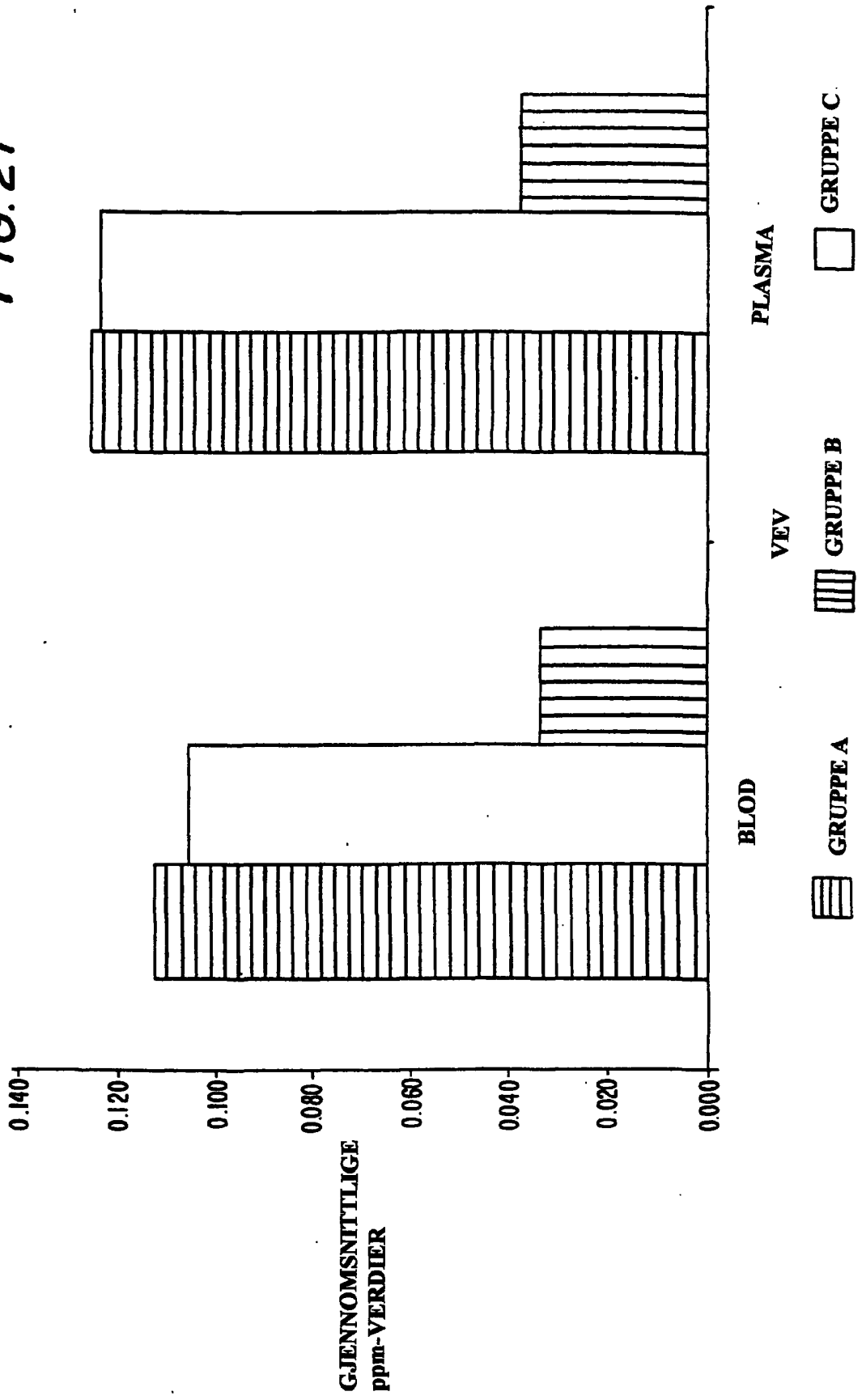


FIG. 22

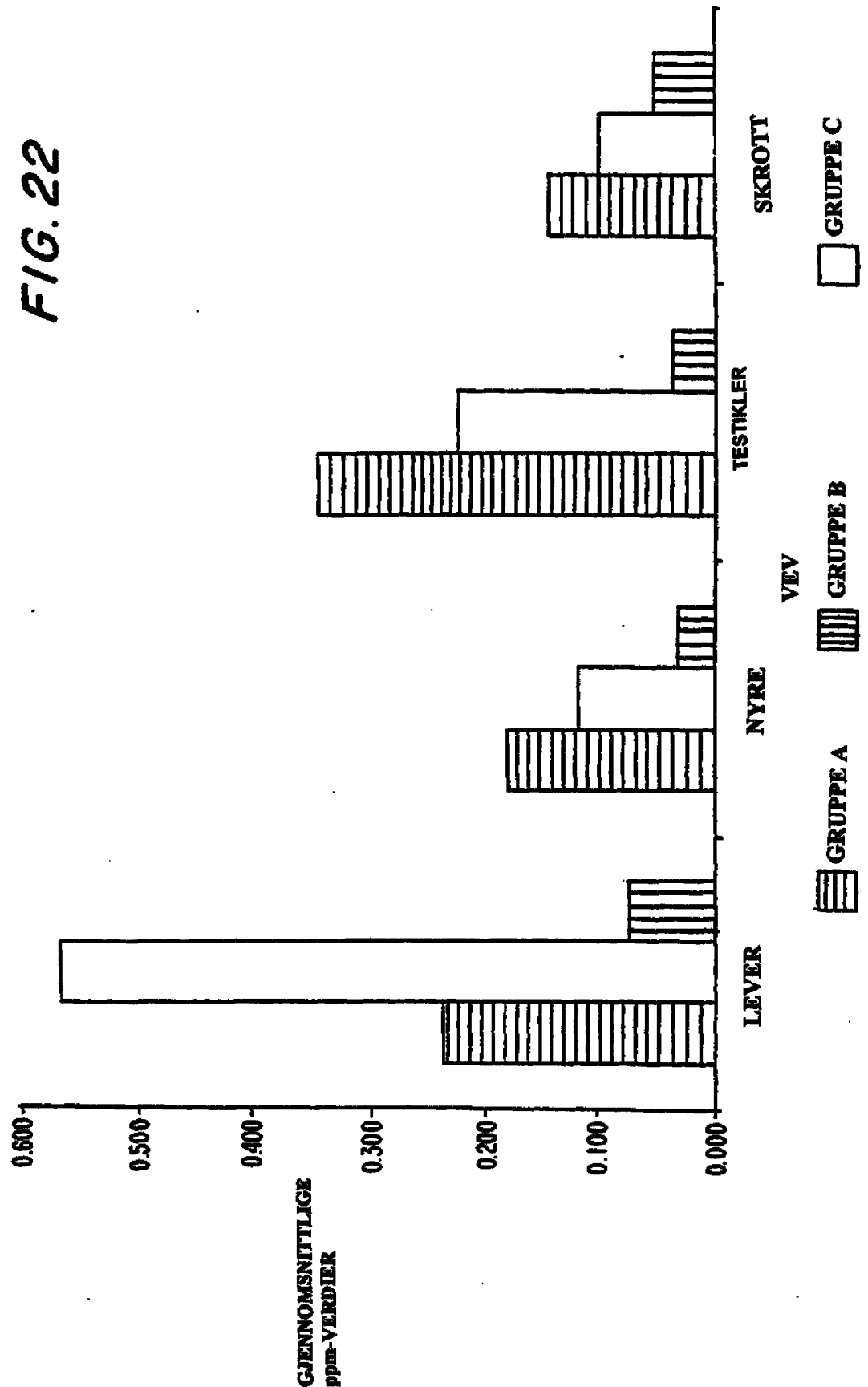


FIG. 23

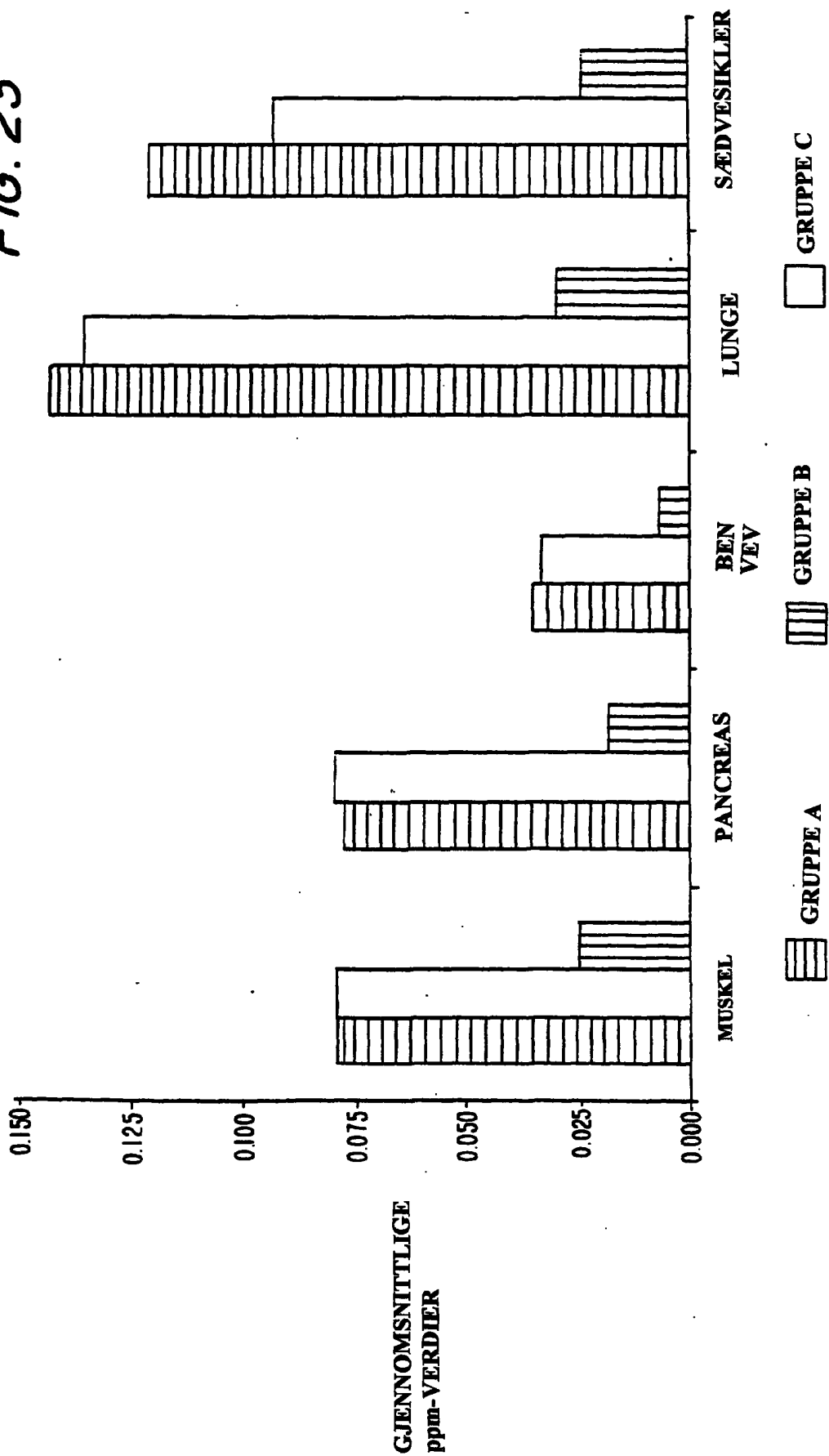


FIG. 24

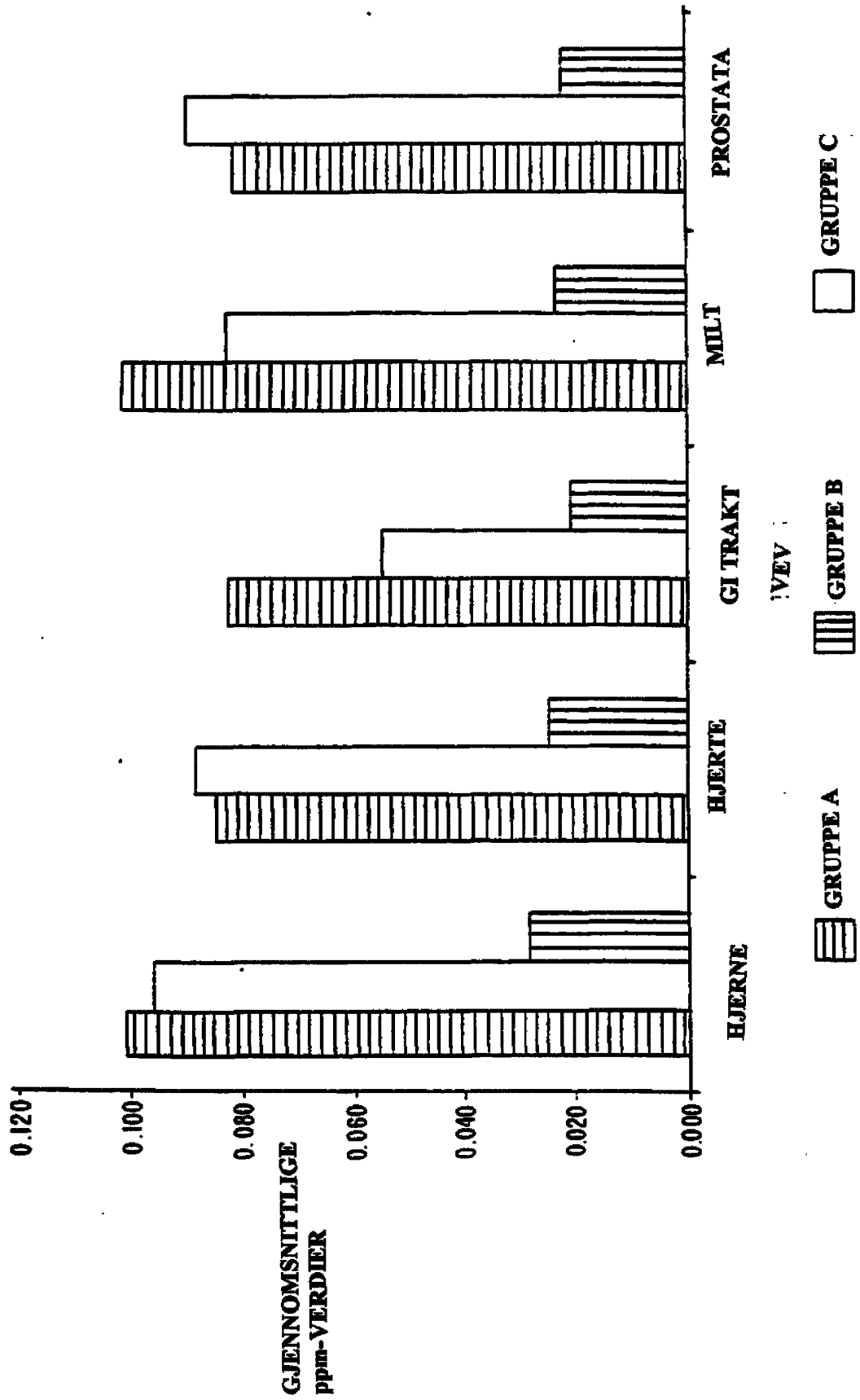
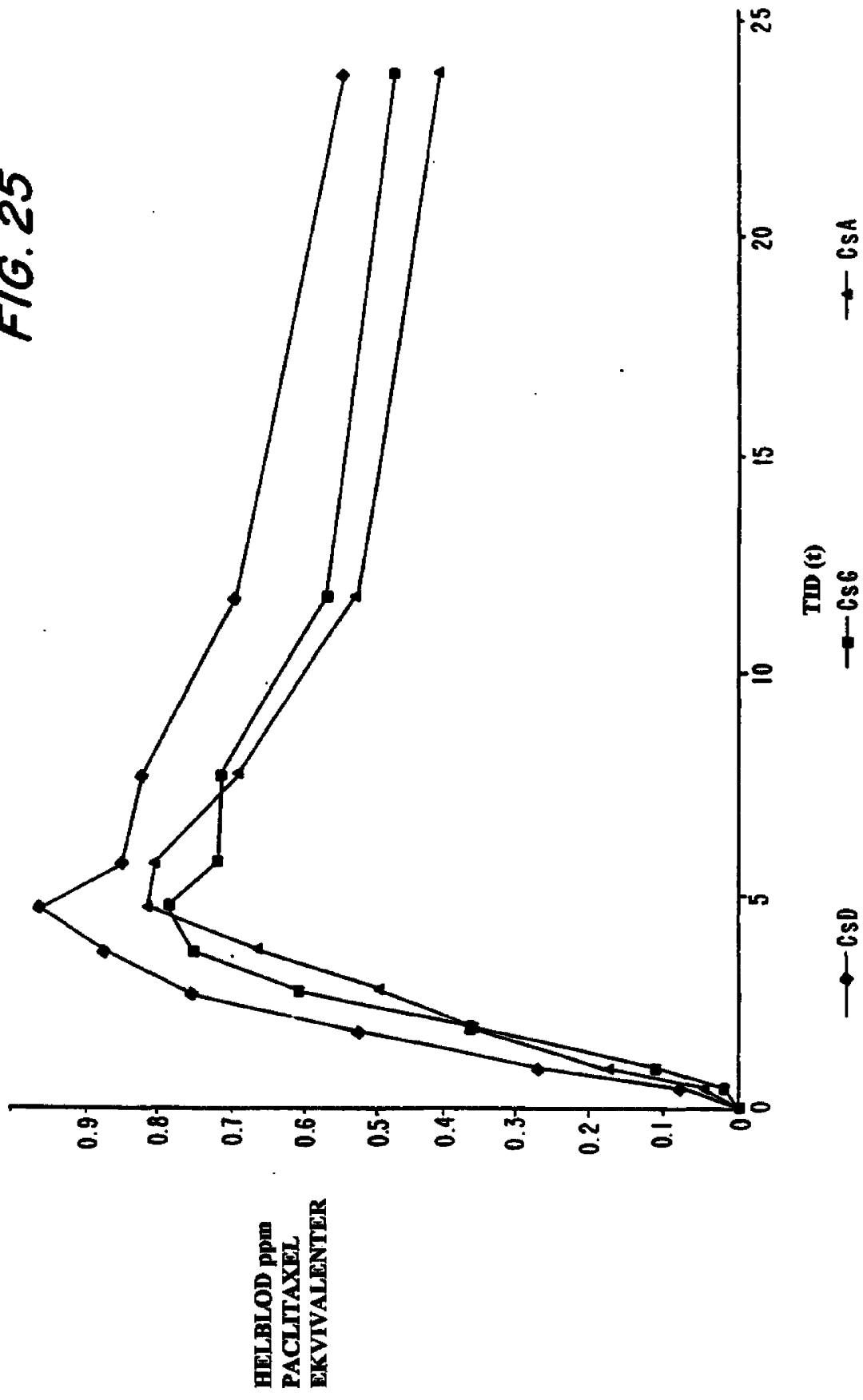


FIG. 25



HELBLOD ppm
PACLITAXEL
EKVIVALENTER

TID (t)

—◆— CsD

—■— CsG

—▲— CSA

FIG. 26

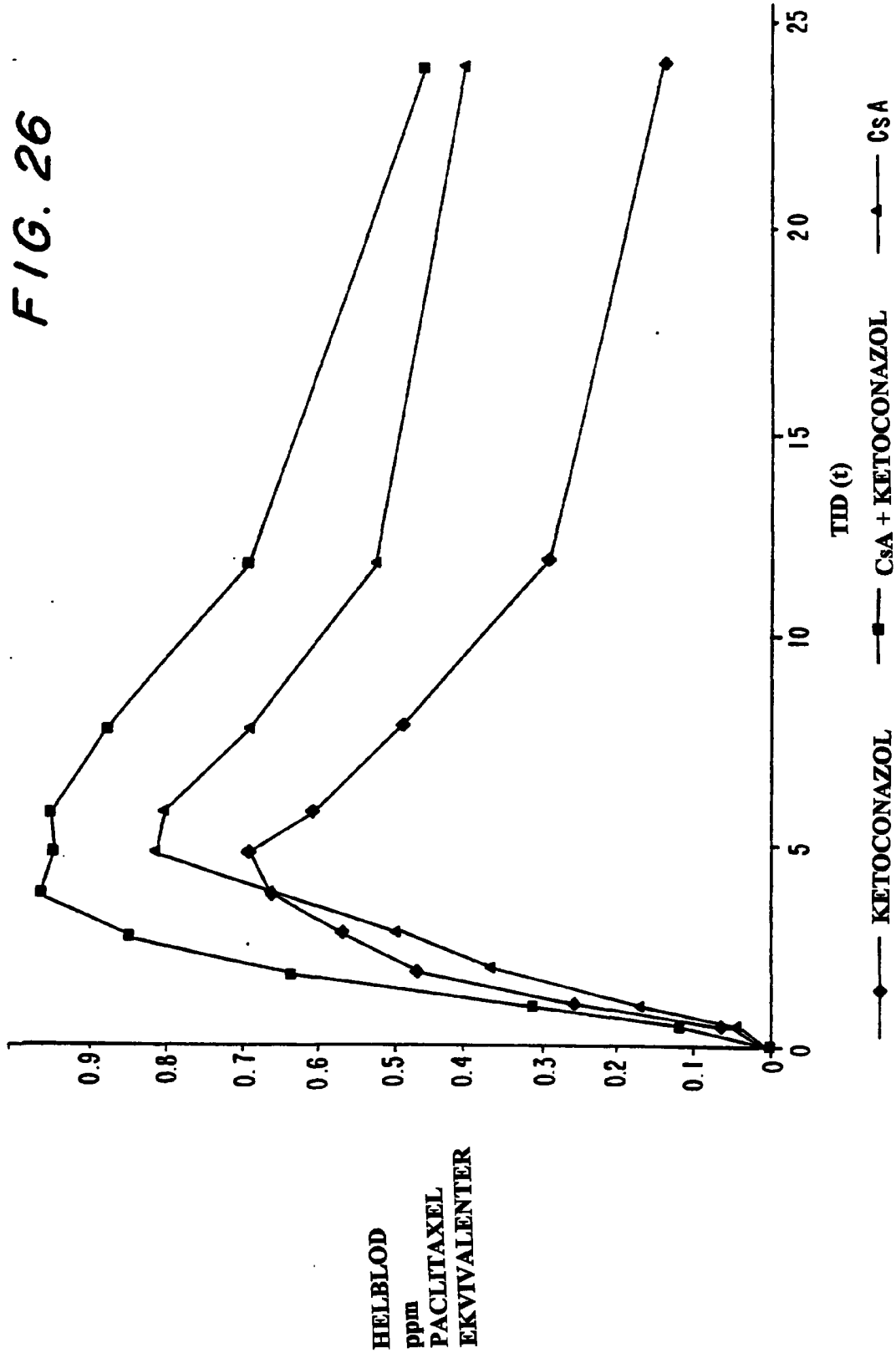


FIG. 27

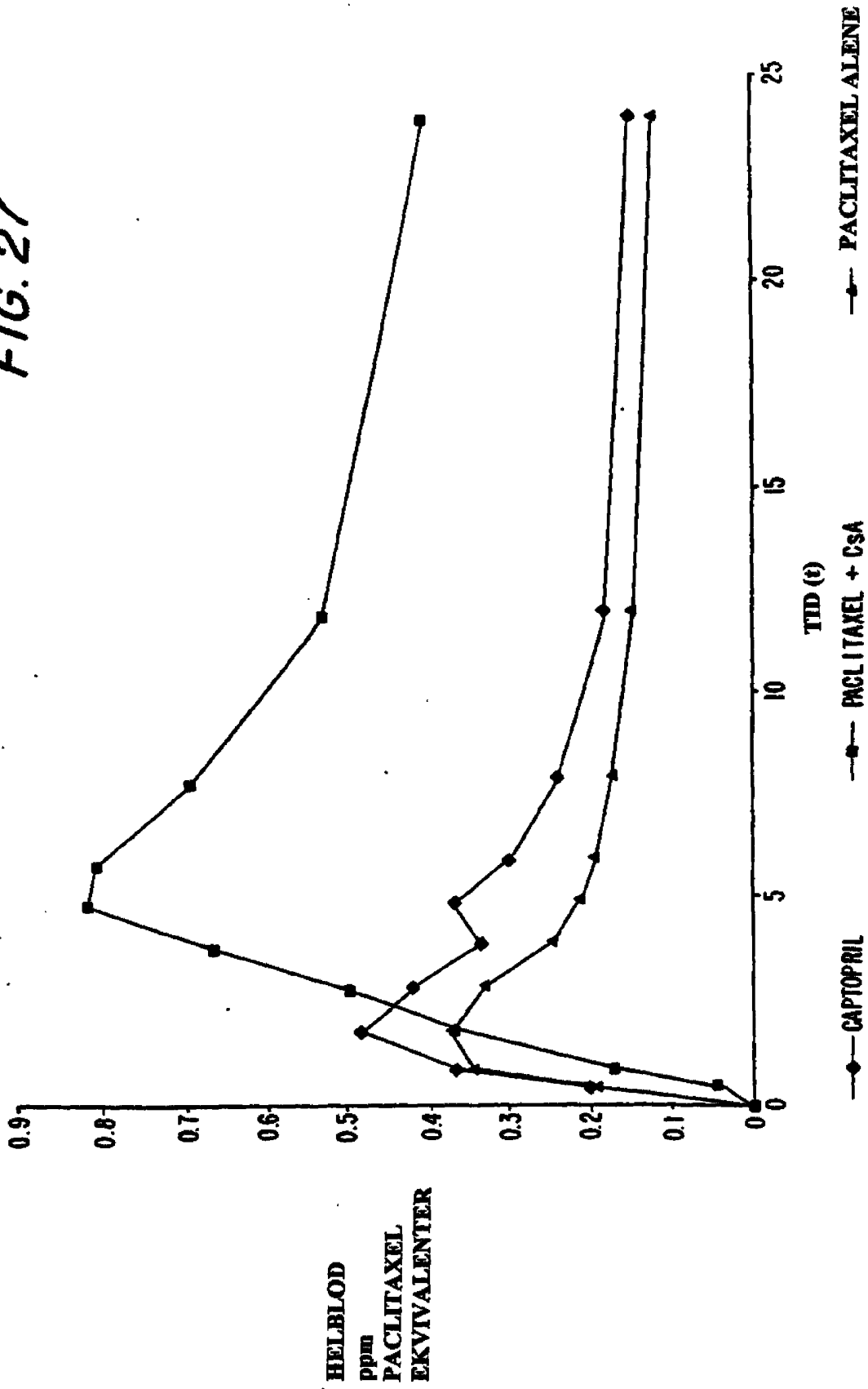


FIG. 28

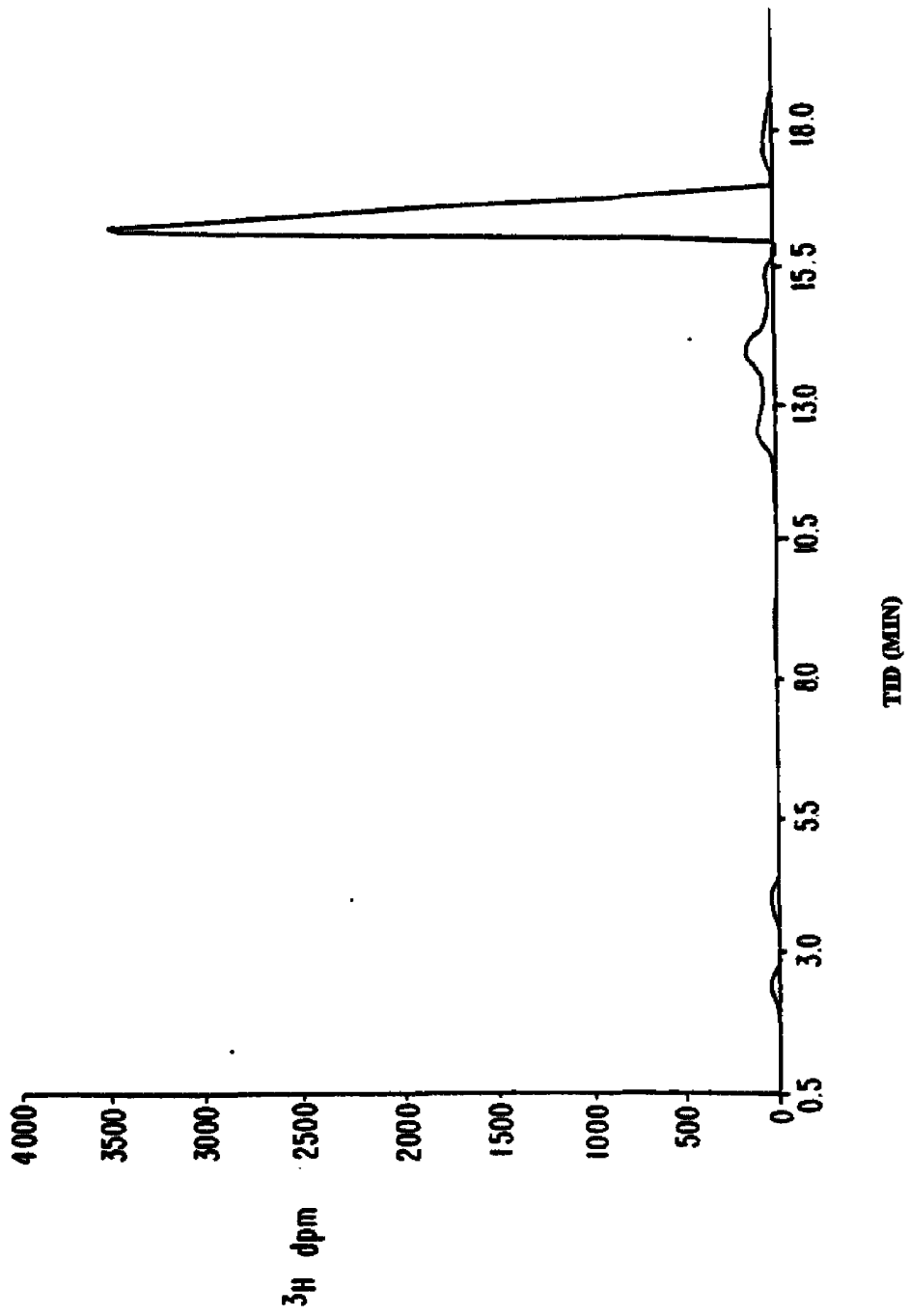
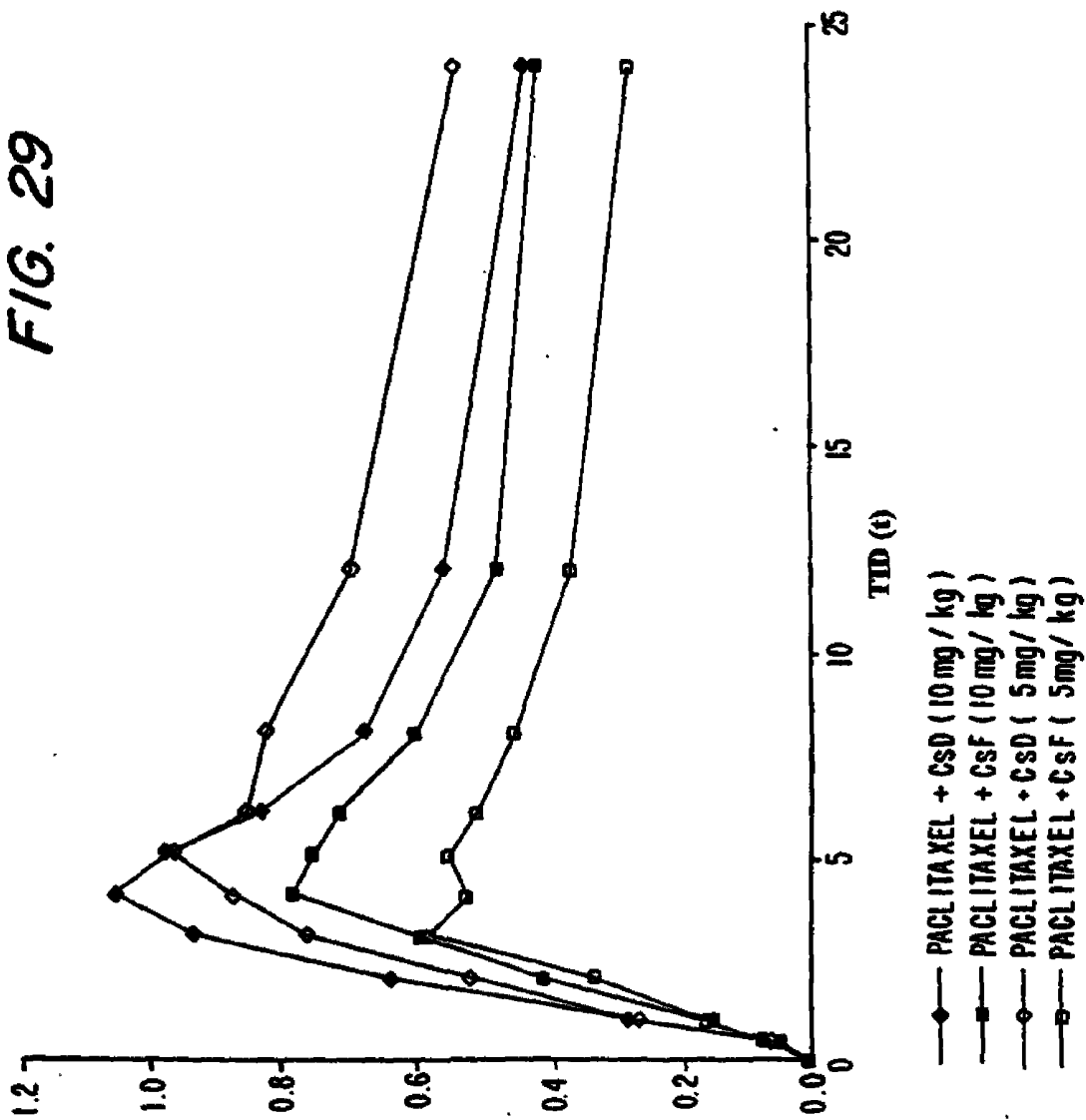


FIG. 29



HELBLØD,
GJENNOMSNITTLIG
GJENNOMSNITTLIG
ppm PACLITAXEL
EKVIVALENTER

FIG. 30

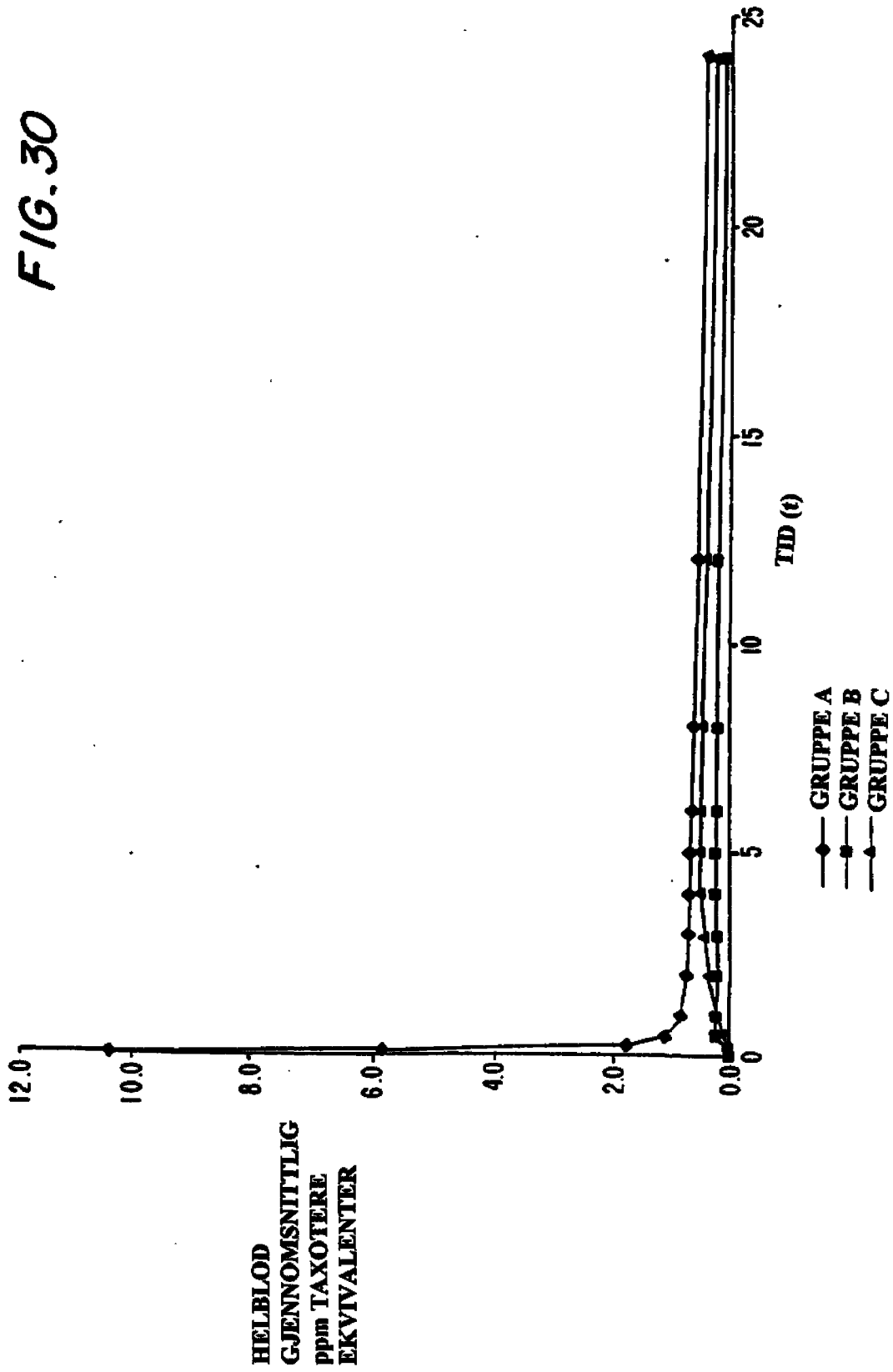


FIG. 31

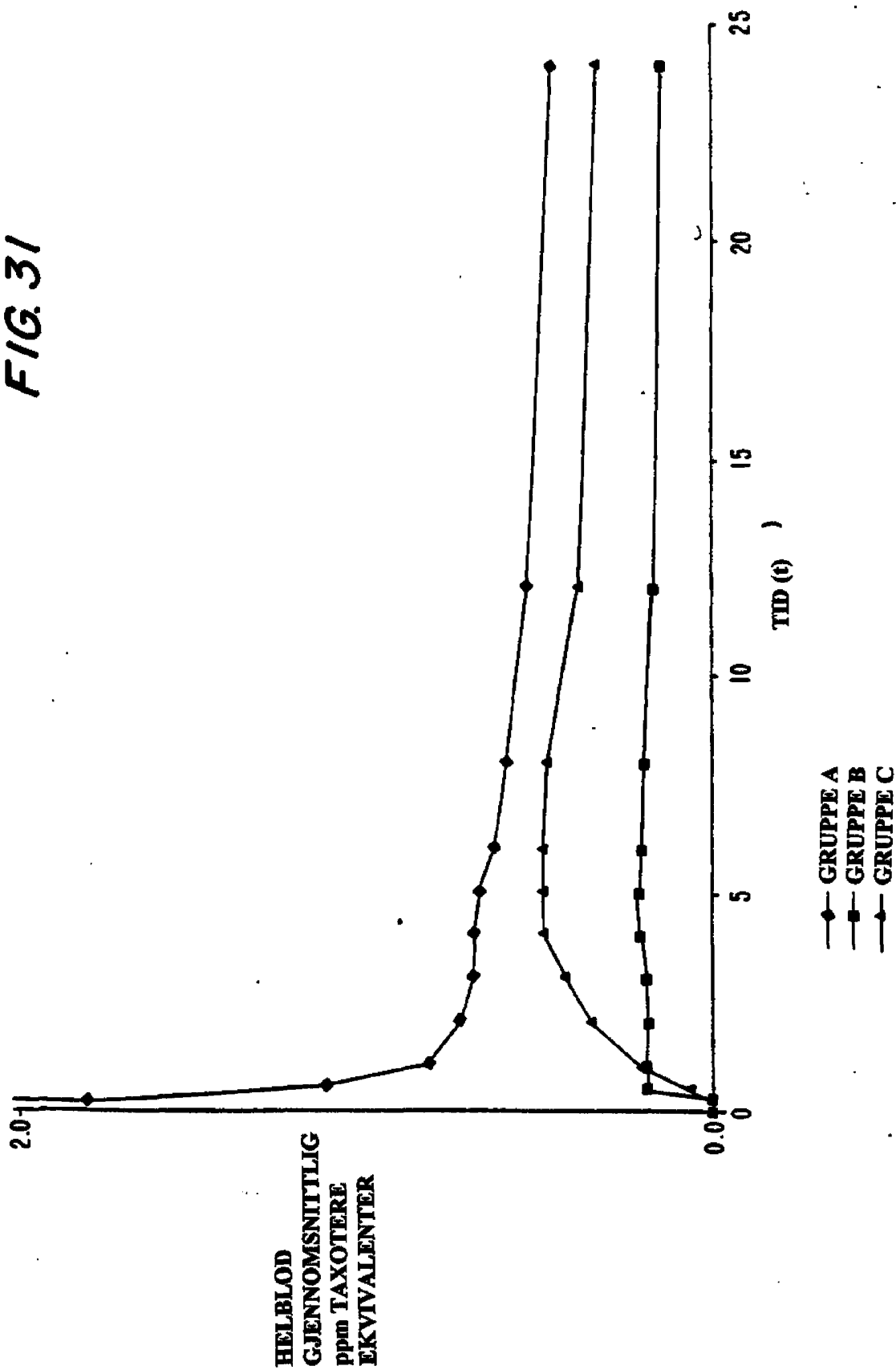


FIG. 32

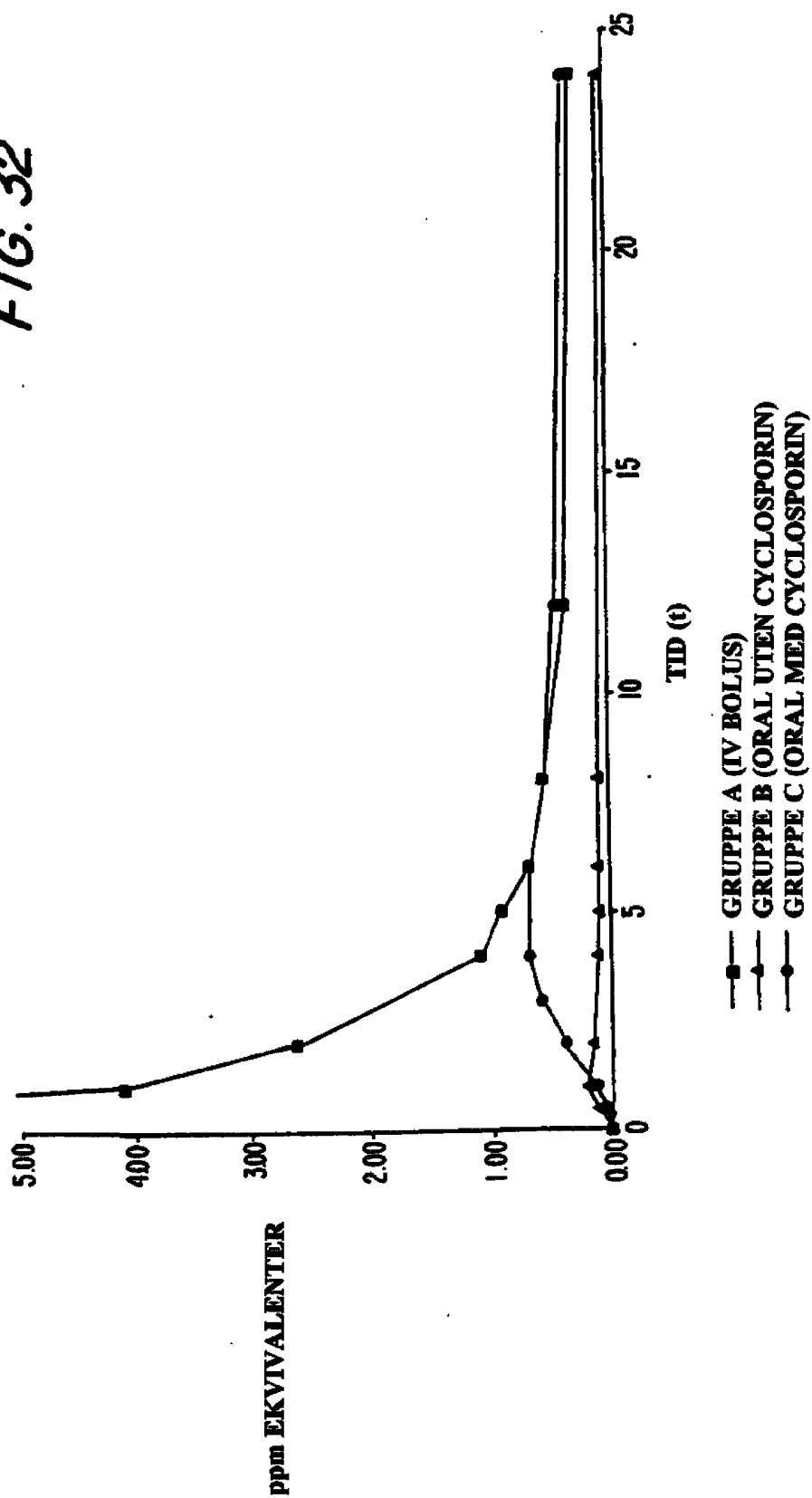


FIG. 33

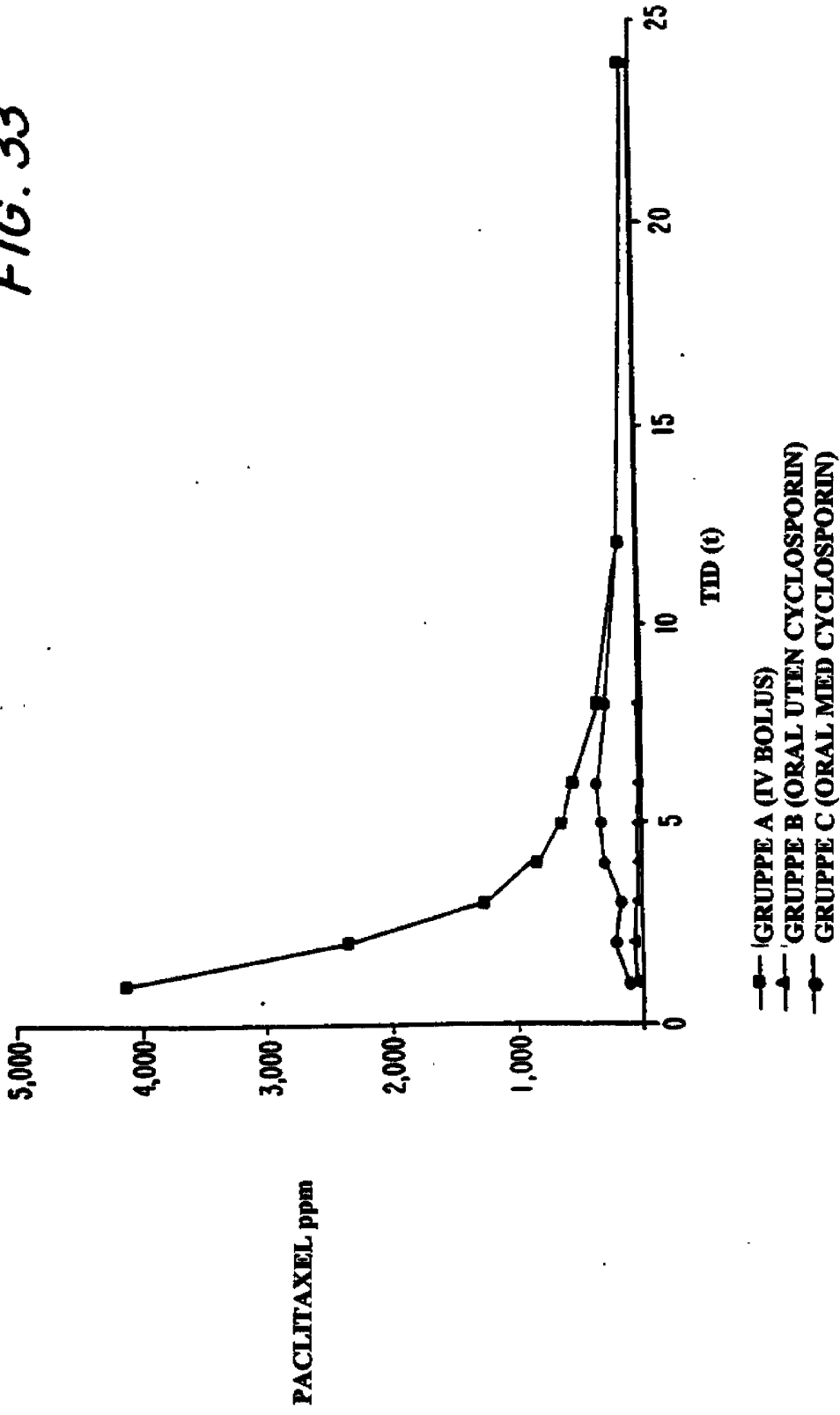


FIG. 34

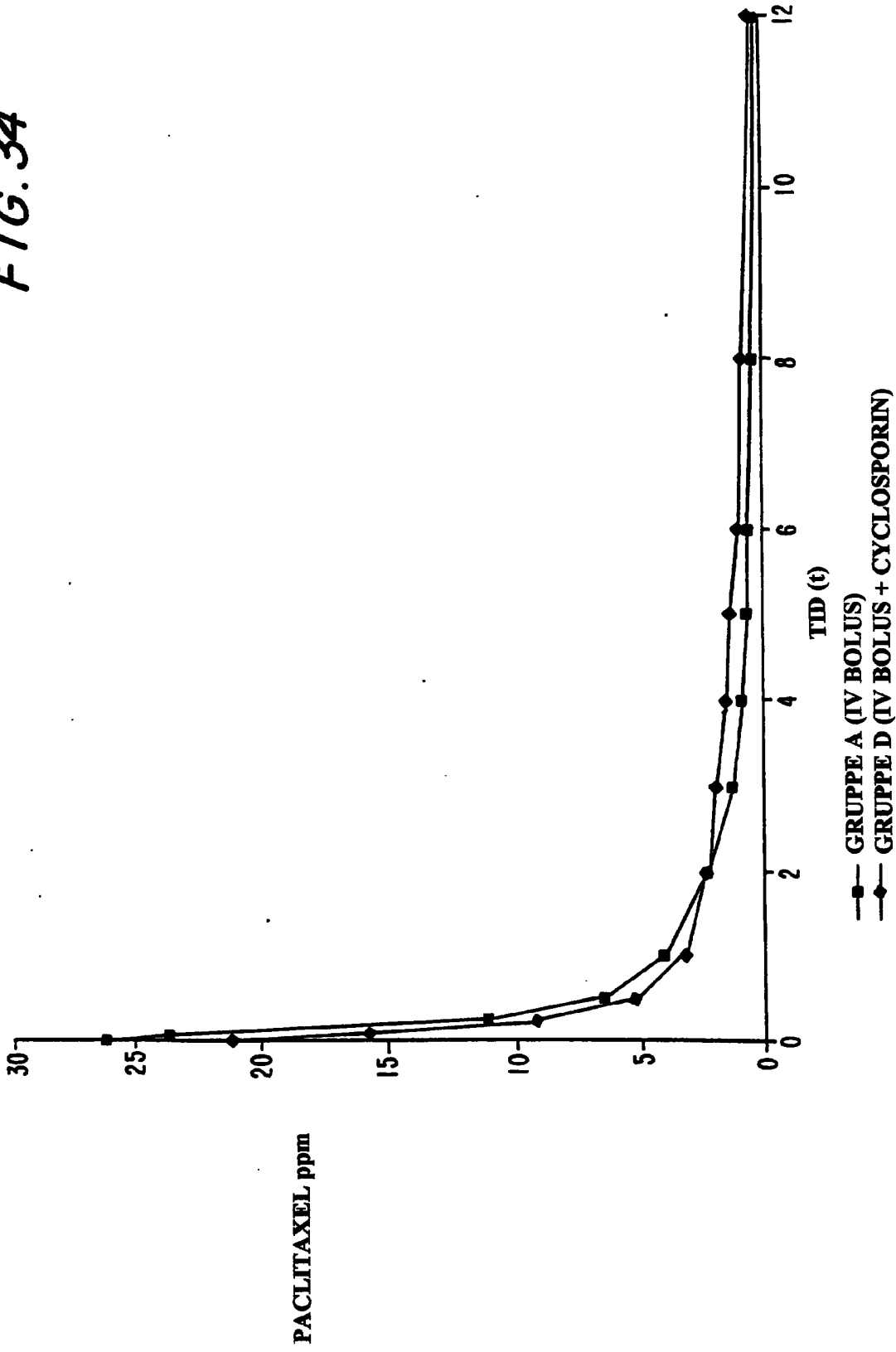
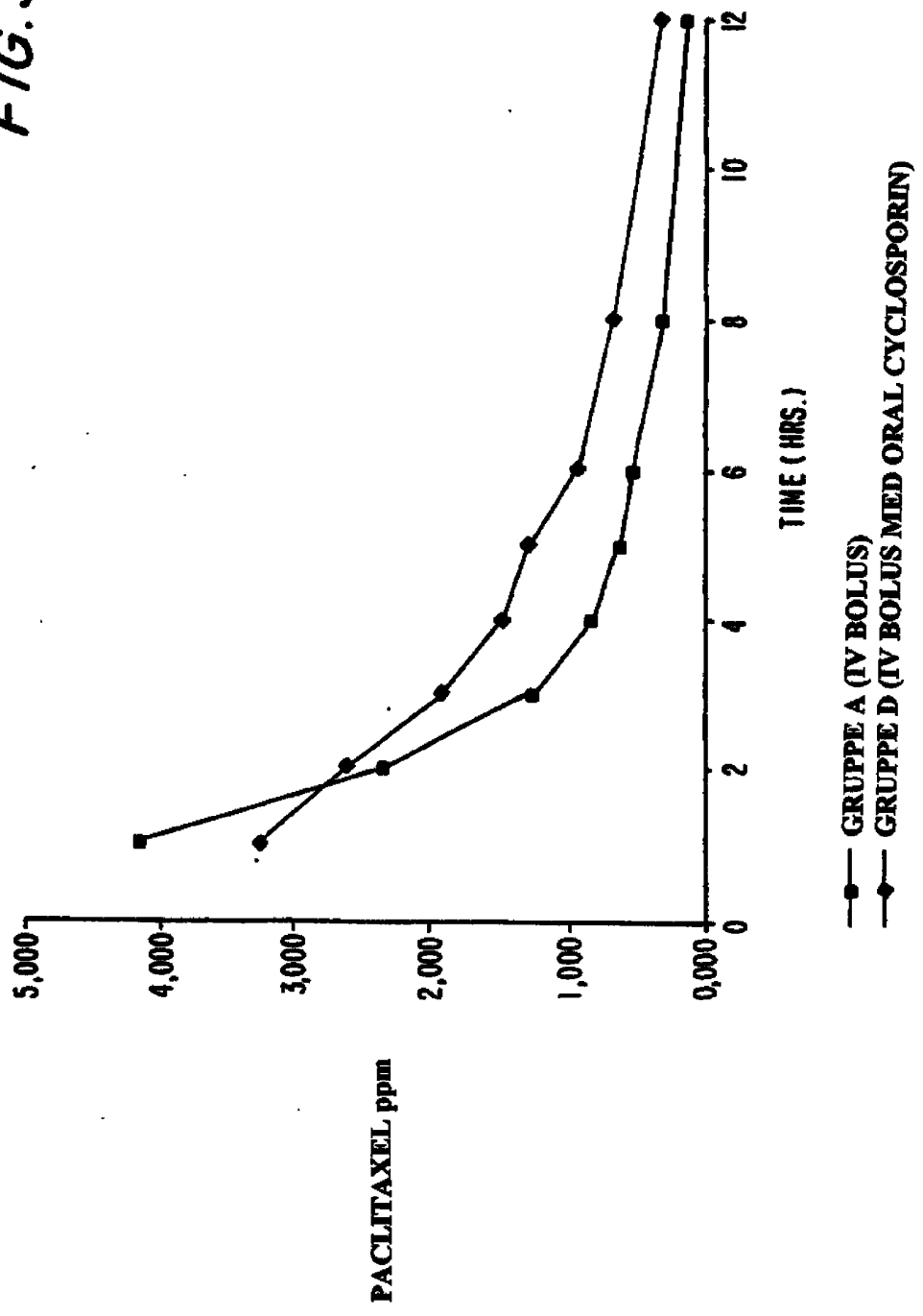


FIG. 35



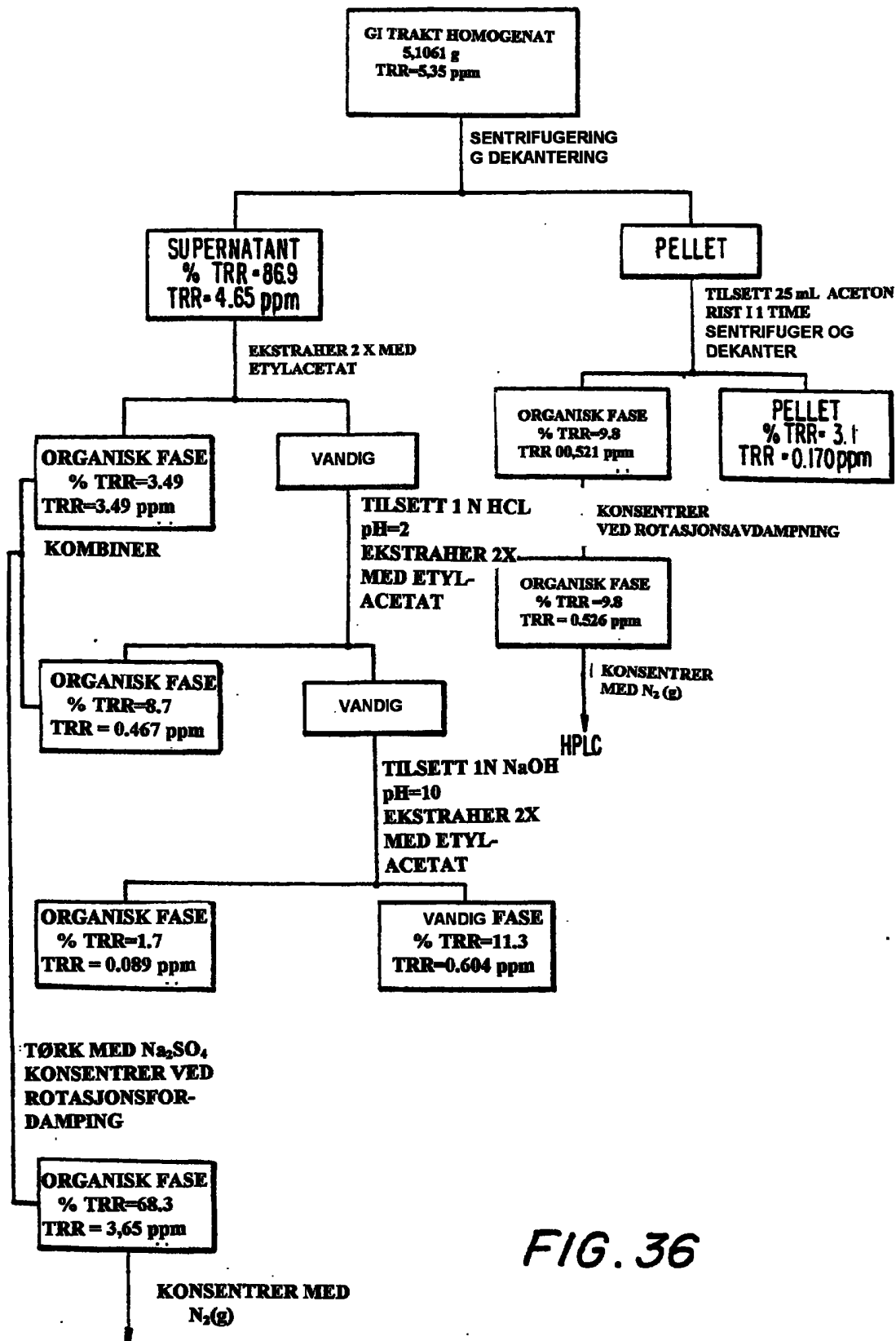


FIG. 36

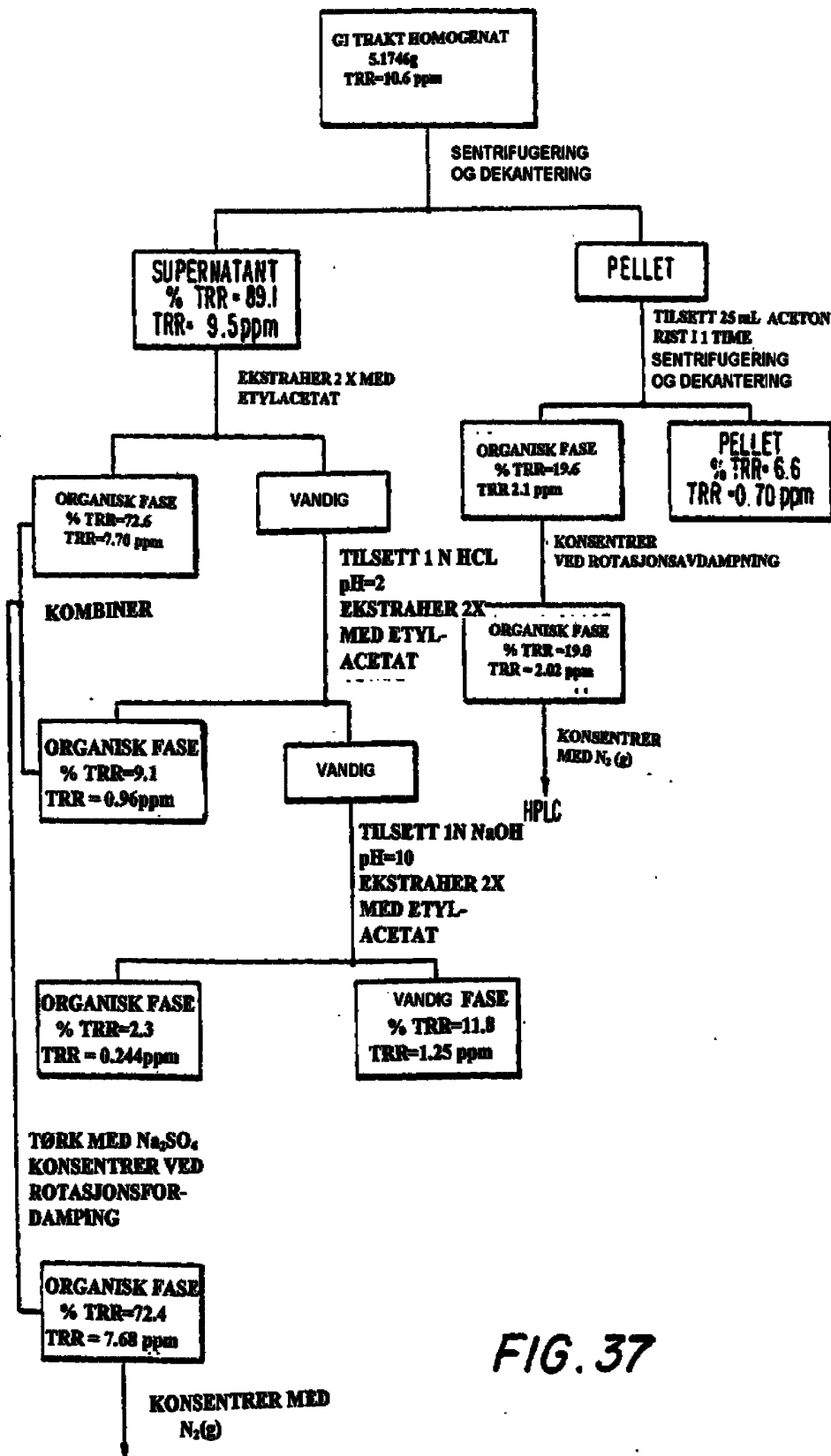


FIG. 37

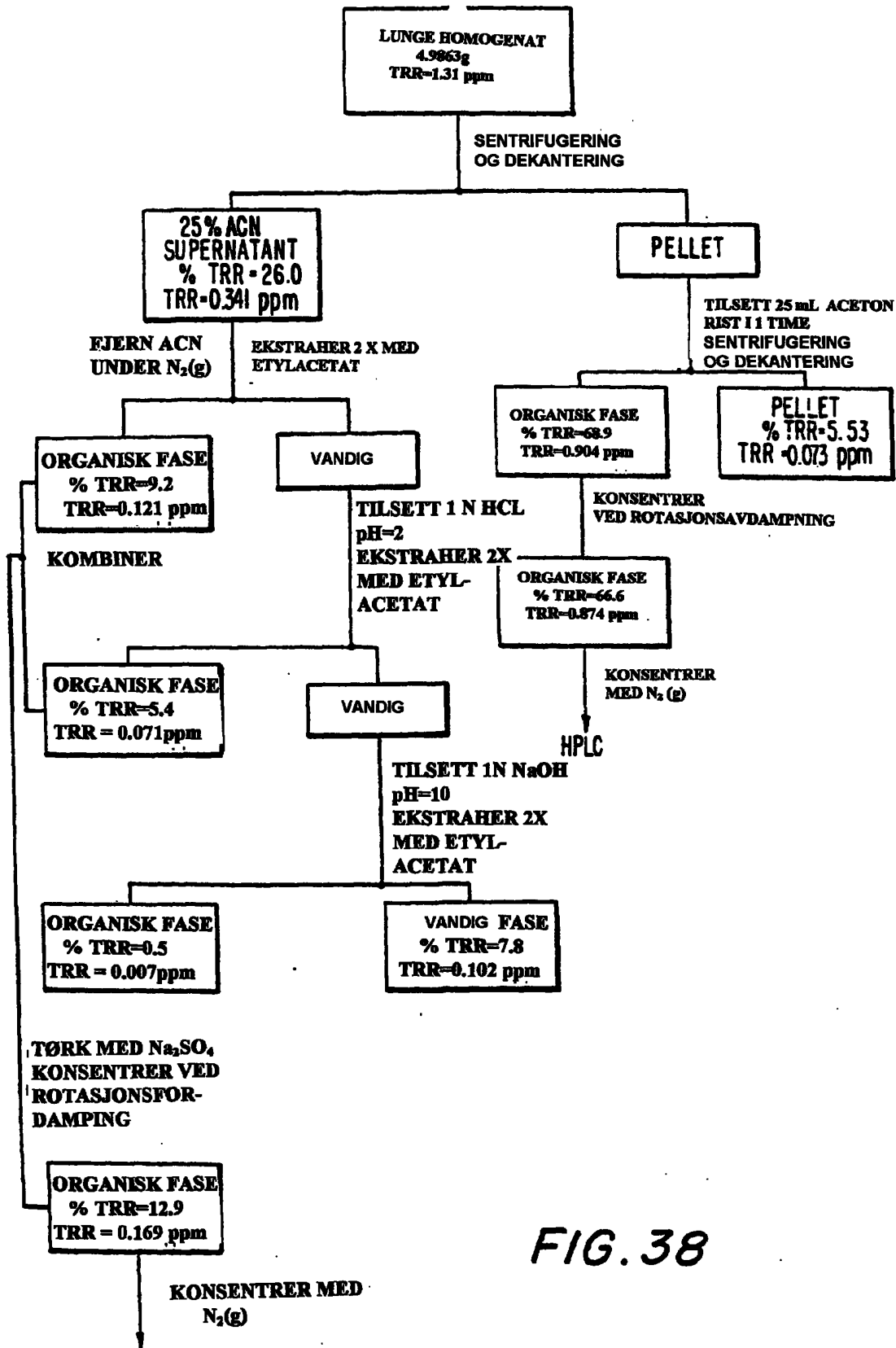


FIG. 38

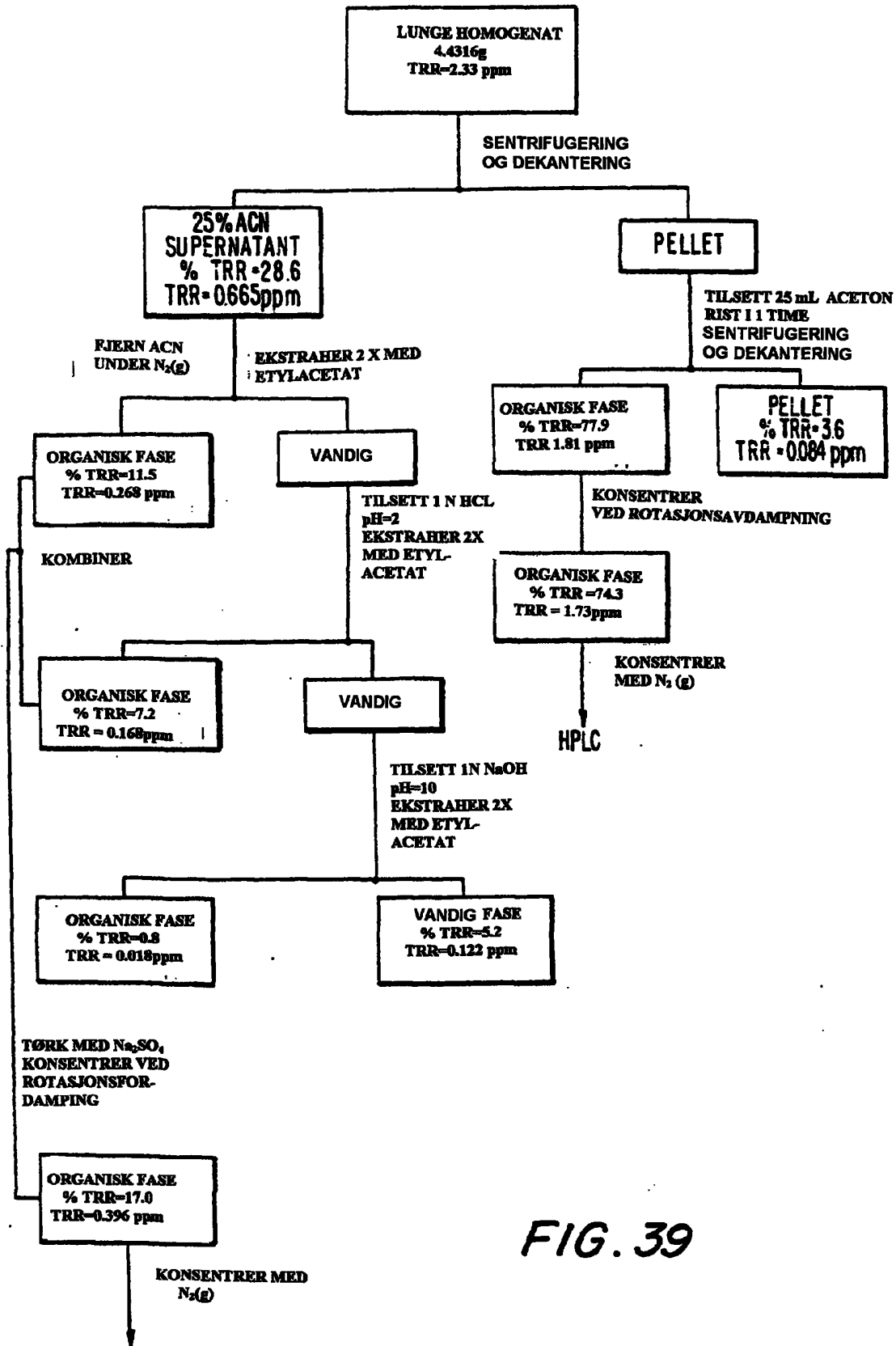


FIG. 39

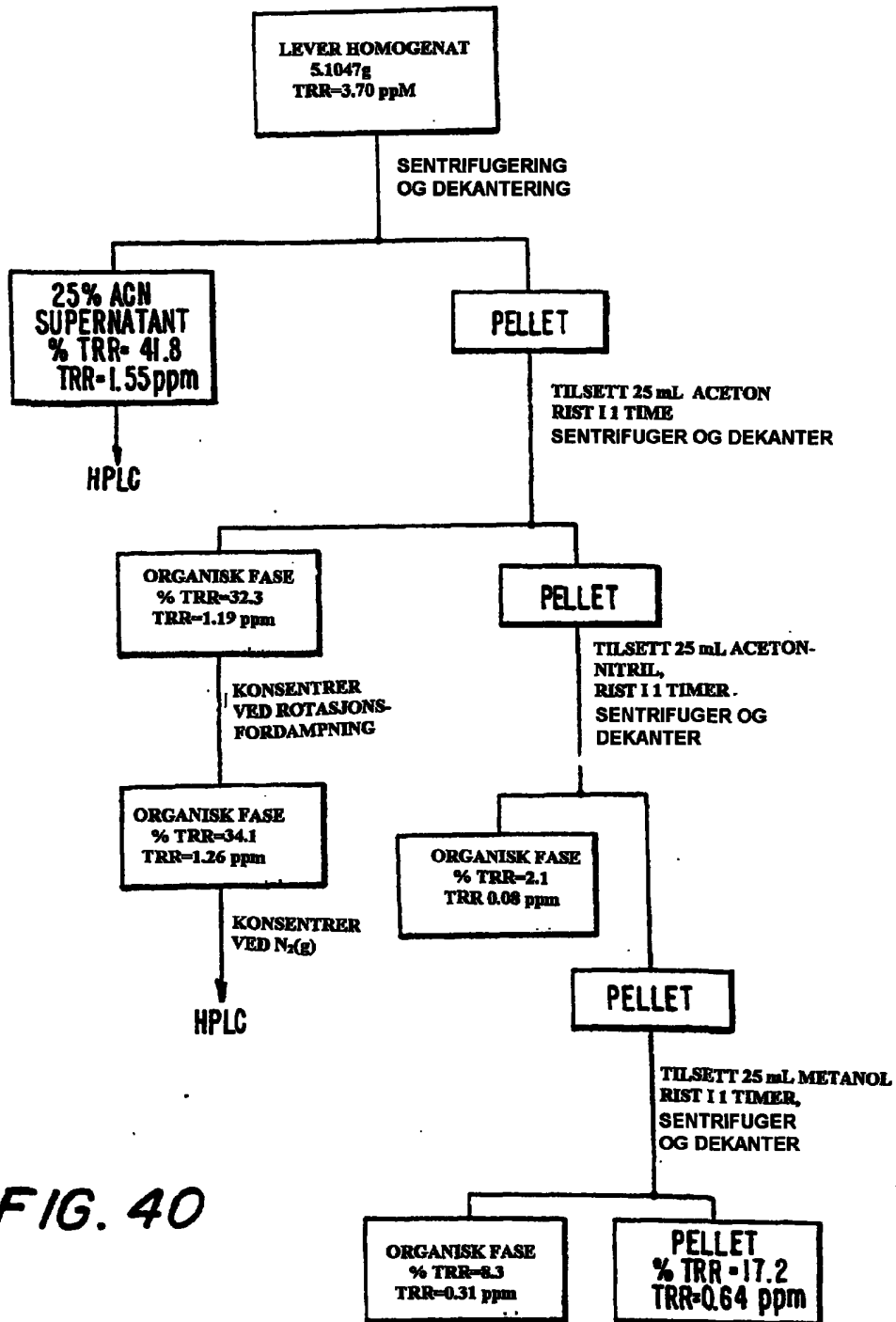


FIG. 40

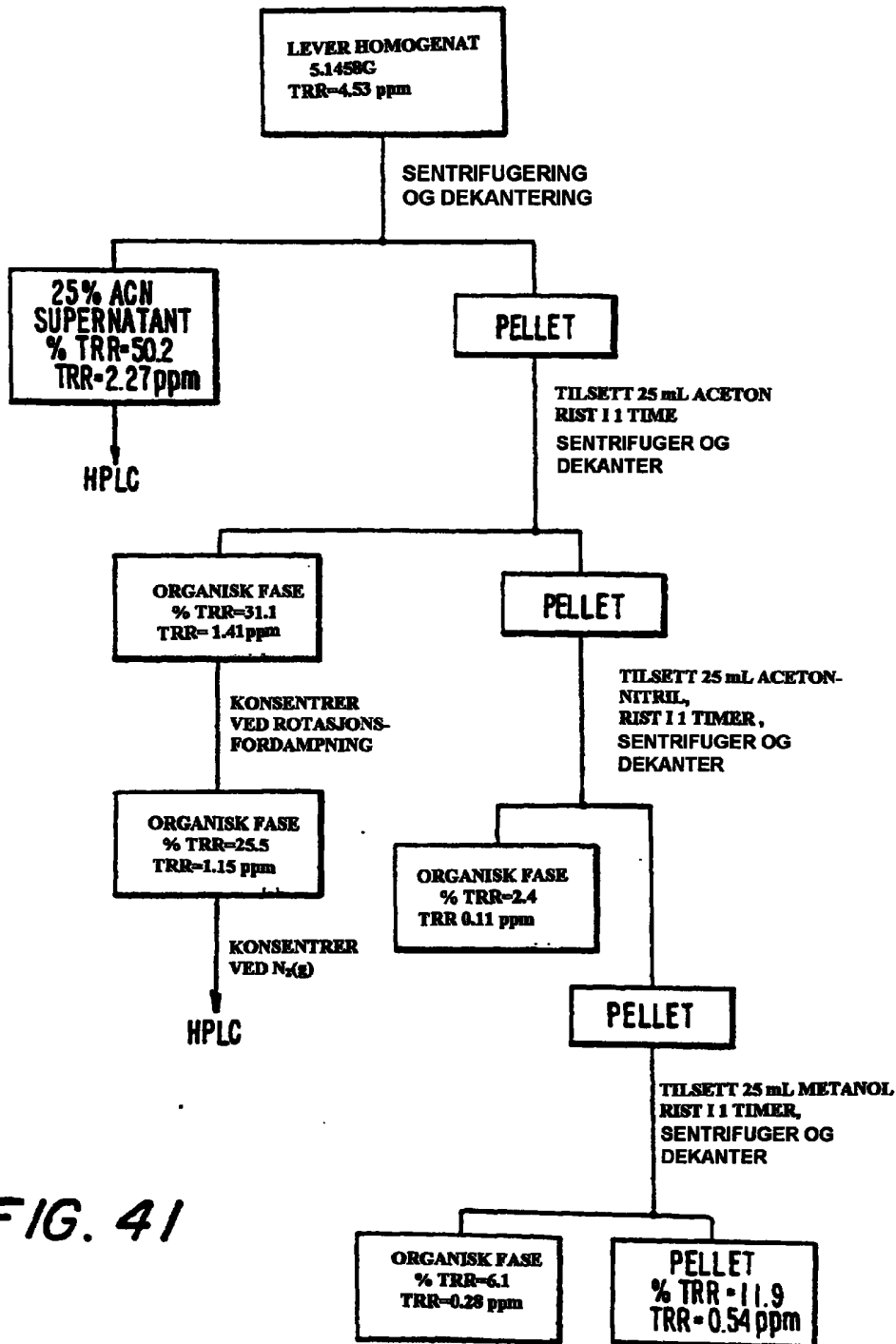


FIG. 41

FIG. 42

