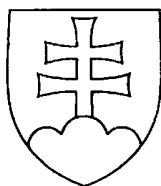


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **11. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **20010761**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **11. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FI**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/FI02/00305**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/083154**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1273-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/721,
C08B 37/02**

(71) Prihlasovateľ: **MAP MEDICAL TECHNOLOGIES OY, Tikkakoski, FI;**

(72) Pôvodca: **Holmberg Anders, Uppsala, SE;
Hiltunen Jukka, Helsinki, FI;
Paganelli Giovanni, Milan, IT;
Cremonesi Marta, Milano, IT;**

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie kationaktívnych derivátov dextransu ako protektívnych prostriedkov orgánov obmedzujúcich dávku**

(57) Anotácia:
Použitie kationaktívnych derivátov dextransu, obsahujúcich substituenty majúce kladne nabitú postrannú skupinu, ako protektívnych prostriedkov orgánov obmedzujúcich dávku v systémovej liečbe chorôb zahŕňujúcich rakovinu. Opísané kationaktívne deriváty dextransu sú zvlášť vhodné ako nefroprotektívne prostriedky subjektu podrobujúceho sa systémovej liečbe cytostatikami, zlúčeninami pôsobiace ako nosiče cytostatík, rádionuklidov alebo zlúčeninami pôsobiace ako nosiče rádionuklidov proti poškodeniu obličiek.

SK 1273-2003 A3

Použitie katiónaktívnych derivátov dextransu ako protektívnych prostriedkov orgánov obmedzujúcich dávku

Oblasť techniky

Vynález sa vzťahuje na použitie katiónaktívnych derivátov dextransu na ochranu orgánov obmedzujúcich dávku, hlavne obličiek, pri systémovej liečbe rakoviny alebo iných chorôb. Vynález sa tiež vzťahuje na spôsob ochrany orgánov obmedzujúcich dávku u pacientov podrobujúcich sa systémovej liečbe podávaním katiónaktívnych derivátov dextransu. Katiónaktívne deriváty dextransu nielen chránia orgány obmedzujúce dávku, ale majú lepšiu znášanlivosť a menej vedľajších účinkov, než obvykle používané protektívne prostriedky.

Doterajší stav techniky

Systémová terapia sa vzťahuje na intravenóznú infúziu liečiv. Liečivami v tomto zmysle môžu byť cytostatiká, zlúčeniny pôsobiace ako nosiče cytostatík, antibiotiká, rádionuklidy alebo zlúčeniny pôsobiace ako nosiče rádionuklidov. O týchto liečivách, vrátane o ďalších terapeuticky aktívnych chemických prostriedkoch je známe, že majú významné vedľajšie účinky na niektoré vitálne orgány, ako sú obličky. Intenzita systémovej liečby, t.j. infúzneho podania a početnosti podávania je obmedzená uvedenými orgánmi obmedzujúcimi dávku. Medzi dva dôležité orgány obmedzujúce dávku patria obličky a kostná dreň. To znamená, že pre každé liečivo alebo pre kombináciu liečiv existuje maximálna dávka prípustná pre vyššie uvedené orgány. Pri použití vyšších dávok, než sú dávky maximálne, dochádza k vážnemu a trvalému poškodeniu týchto orgánov spôsobeného vedľajšími účinkami podávaného liečiva. Táto skutočnosť obmedzuje veľkosť použitej dávky a frekvenciu podávania liečiva. Pokiaľ je možné zvýšiť veľkosť dávky bez rizika poškodenia orgánov, zvyšuje sa tiež pravdepodobnosť úspešnej liečby.

V súčasnej dobe je známych iba niekoľko dostupných liečiv určených na ochranu orgánov obmedzujúcich dávku počas systémovej terapie. Niektoré protektívne prostriedky sú opísané v patente US 5 290 538, kde je opísané použitie nefroprotektívnych infúzných roztokov obsahujúcich rozpustné L-aminokyseliny, ktoré sa podávajú pacientom intravenózne s cieľom chrániť ich obličky voči nefrotoxickým prostriedkom. V patentovej prihláške DE 34 14 491 je opísaná zmes L-aminokyselín vyvinutá pre vyššie uvedený účel. Avšak uvedené aminokyselinové zmesi môžu mať škodlivý vplyv na obličky indukciou akútnej renálnej insuficiencie alebo potenciáciou preexistujúcej akútnej renálnej insuficiencie. Bežne známe zmesi aminokyselín nie sú pre chránenie obličiek voči toxickým účinkom cytostatík a imunosupresív vhodné. V patentových publikáciách zahrnujúcich US 5 087 441, US 5 010 092 a EP 0 434 470 je opísané použitie metimazolu a karbimazolu na zníženie nefrotoxicity následkom podania antibiotík, rádiologických kontrastných médií, a tiež po príjme kovov alebo zlúčenín kovov a tiež toxínov pochádzajúcich zo životného prostredia. Na dosiahnutie požadovanej ochrany obličiek je nutné použiť veľké množstvá uvedených prostriedkov, t.j. na ochranu obličiek sú potrebné množstvá rádovo v gramoch. O takýchto vysokých dávkach je známe, že sú spojené s dlhšie trvajúcimi a niekedy závažnými vedľajšími účinkami, ako je napr. nauzea a zvracanie, vrátane gastrointestinálnej toxicity stupňa I a II, a v niektorých prípadoch porušenie rovnováhy elektrolytov s vplyvom na funkciu srdca. Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti pretrváva potreba nových spôsobov a účinnejších prostriedkov majúcich menej vedľajších účinkov slúžiacich na ochranu orgánov obmedzujúcich dávku, zahrnujúcich obličky. Cieľom predloženého vynálezu je poskytnúť nové alternatívne prostriedky majúce významne menej vedľajších účinkov, určené na prípravu liečiv účinne chrániacich orgány obmedzujúce dávku, hlavne obličky.

Podstata vynálezu

Vyššie uvedený cieľ vynálezu sa dosiahne použitím kationaktívnych derivátov dextransu, ktorými je dextrans substituovaný kladne nabitými substitu-

entami, hlavne aminokyselinovými zvyškami zo skupiny zahrnujúcej lyzín, arginín, histidín, ornitín a ich zmesi.

Vynález poskytuje použitie uvedených katiónaktívnych derivátov dextránu na prípravu liečivých kompozícií zahrnujúcich infúzne roztoky a injekčné prípravky určené na ochranu orgánov obmedzujúcich dávku, hlavne obličiek, počas systémovej terapie pri liečení rakoviny a tiež ďalších chorôb. Katiónaktívne deriváty dextránu nielen chránia orgány obmedzujúce dávku, ale majú lepšiu znášateľnosť a minimálne vedľajšie účinky, než majú konvenčné protektívne prostriedky.

Predložený vynález poskytuje katiónaktívne deriváty dextránu na prípravu liečivých kompozícií určených na ochranu orgánov obmedzujúcich dávku ako sú obličky a kostná dreň pri systémovej terapii niektorých chorôb, hlavne rakoviny. Katiónaktívne deriváty dextránu tvoria monoméne sacharidové jednotky, ktoré sú substituované substituentami nesúcimi kladne nabitú, katiónaktívnu postrannú skupinu, výhodne aminoskupinu. Dextrán má molekulovú hmotnosť okolo 50 kD alebo menej, výhodne má molekulovú hmotnosť v rozmedzí 10 - 50 kD, ešte výhodnejšie 20 - 40 kD. Kladne nabitú katiónaktívnu postrannú skupinu sú zvolené zo skupiny zahrnujúcej kladne nabitú aminokyselinu, ako je lyzín, arginín, histidín, ornitín a ich zmesi. Zvlášť vhodný substituent je lyzín. Podstatne dostatočný stupeň substitúcie je v rozmedzí 0,05 - 25 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu, výhodne 0,5 - 20 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu, najvýhodnejšie 5 - 10 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu. Zvlášť vhodné rozmedzie je 10 - 25 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu.

Vynález poskytuje spôsob ochrany subjektu pred poškodením orgánov obmedzujúcich dávku účinkami rádioaktívnych alebo cytotoxických prostriedkov pri systémovej liečbe. Spôsob podľa vynálezu zahrnuje podanie účinného množstva katiónaktívneho derivátu dextránu, ktorým je dextrán obsahujúci substituenty majúci pozitívne nabitú katiónaktívnu postrannú skupinu, danému subjektu v spojení s podaním chemoterapeutického, rádioaktívneho alebo imunosupresívneho prostriedku alebo pred podaním uvedeného prostriedku. Hlavne vynález poskytuje spôsob ochrany subjektu pred poškodením obličiek, vyvola-

ným nefrotoxickými účinkami rádioaktívnych alebo cytotoxických prostriedkov pri systémovej liečbe rakoviny. Uvedený spôsob podľa vynálezu zahŕňa podanie kationaktívneho derivátu dextránu, ktorý obsahuje kladne nabité kationaktívne postranné skupiny v množstve protektívnom pre obličky, danému subjektu v spojení s podaním chemoterapeutického, rádioaktívneho alebo imunosupresívneho prostriedku alebo pred podaním uvedeného prostriedku. Pre použitie v spôsobe podľa vynálezu je uvedený kationaktívny derivát dextránu vo forme pre intravenózne podanie alebo je možné ho podávať spoločne intravenózne alebo infúziou s liečivami pre systémovú terapiu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obr.1A sú znázornené celkové snímky spredu (anterior) a zozadu (posterior) pacienta 3 hodiny po infúzii bez podania renálneho protektíva.

Na obr.1B sú znázornené celkové snímky spredu (anterior) a zozadu (posterior) pacienta 3 hodiny po infúzii s podaním renálneho protektíva.

Na obr.2A je znázornená krvná clearancia a príjem obličkami pomocou kriviek percentuálneho množstva injektovanej aktivity v krvi ako funkcia času u rovnakého pacienta bez podania renálneho protektíva (bazálny stav), s použitím známeho protektíva (aminokyselina) a s použitím dextránu substituovaného lyzínom (dextrán + lyzín).

Na obr.2B je znázornená krvná clearancia a retencia v obličkách pomocou kriviek percentuálneho množstva injektovanej aktivity v obličkách ako funkcia času u rovnakého pacienta bez podania renálneho protektíva (bazálny stav), s použitím známeho protektíva (aminokyselina) a s použitím dextránu substituovaného lyzínom (dextrán + lyzín).

Podrobný opis vynálezu

Definície

Odborné výrazy použité v tejto prihláške majú význam všeobecne používaný v odbore biochémie, rádiológie, fyziológie a farmakológie, avšak niektoré výrazy sú použité s mierne odlišným významom alebo v širšom význame, než je obvyklé. Na zamedzenie neurčitostí spôsobených výrazmi s nejasným významom je význam niektorých odborných výrazov použitých v opise prihlášky a v pripojených patentových nárokoch podrobnejšie opísaný nižšie.

Výraz "systémová terapia" znamená medikáciu s použitím cytostatík, rádioaktívnych substancií a/alebo imunosupresívnych prostriedkov pôsobiacich alebo ovplyvňujúcich telo ako celok, napr. prostredníctvom krvného obehu. Systémová terapia pri liečení rakoviny sa vzťahuje na intravenóznú infúziu liečiv. Liečivami sa v tejto súvislosti rozumejú cytostatiká, zlúčeniny slúžiace ako nosiče cytostatík, rádionuklidy alebo zlúčeniny slúžiace ako nosiče rádionuklidov. Intenzita systémovej liečby, t.j. veľkosť dávky podanej infúziou a početnosť podávaní sú obmedzené takzvanými orgánmi obmedzujúcimi dávku.

Výraz "orgány obmedzujúce dávku" sa vzťahuje na také orgány, ako sú napr. obličky a kostná dreň, u ktorých dochádza pri systémovom podaní liečiva v dávke prevyšujúcej určitú hodnotu k vážnemu a trvalému poškodeniu. To znamená, že pre každé liečivo alebo pre kombináciu liečiv existuje maximálna dávka, ktorú uvedené orgány môžu ešte tolerovať. Táto dávka obmedzuje účinnosť liečiva, pretože vyššia dávka, ktorá by bola vhodná na liečenie rakoviny alebo iného ochorenia, má škodlivé účinky a nie je možné ju použiť vzhľadom na toxické vedľajšie účinky na uvedené senzitívne orgány.

Výraz "ochrana orgánov obmedzujúcich dávku" alebo špecificky "prostriedok na ochranu obličiek (nefroprotektívum)" znamená ochranu senzitívneho orgánu, špecificky ochranu pred poškodením obličiek u pacienta podrobujúceho sa systémovej terapii rakoviny pomocou potenciálne nefrotoxických liečiv. Ochrana obličiek podľa vynálezu sa dosiahne infúziou kationaktívnych derivátov dextránu, ktoré vytvoria na negatívne nabitých obličkách vrstvu umožňujú-

cu plynulý a rýchly priechod liečiva obličkami a zabraňujúcu príjmu liečiva obličkami a tým tiež nefrotoxicite.

Výraz "dextrán" znamená polysacharidy, vysokomolekulárne polyméry D-glukózy, produkované glykozyltransferázou na povrchu buniek baktérií fermentáciou sacharózy s použitím určitých baktérií produkujúcich kyselinu mliečnu. Dextrány produkuje niekoľko organizmov, ale obchodne sa používajú iba druhy *Leuconostoc mesentroides* a *L.dextranicum*. Chemické a fyzikálne vlastnosti dextránov sa líšia v závislosti od spôsobu ich výroby. Dextrány prirodzeného pôvodu majú obvykle vysokú molekulovú hmotnosť; dextrány s nižšou molekulovou hmotnosťou, ktoré sa používajú klinicky sa obvykle pripravujú depolymeráciou a následnou frakcionáciou dextránov prirodzeného pôvodu.

Dextrány na ochranu obličiek výhodne majú molekulovú hmotnosť nižších hodnôt, než je prahová hodnota filtrácie klinicky používaných dextránov obličkami, t.j. 50 kD alebo menej. Dextrány s molekulovou hmotnosťou nad 50 kD sa obličkami nefiltrujú. Molekulová hmotnosť dextránov podľa vynálezu je výhodne v rozmedzí 10 - 50 kD. Stredná molekulová hmotnosť je 40 kD. To znamená, že kationaktívne deriváty dextránu na ochranu obličiek obsahujú priemerne 222 monomérnych glukózových jednotiek, kde stredné rozmedzie je v medziach ± 50 monomérnych glukózových jednotiek.

Výraz "kationaktívne dextránové deriváty" použitý v predloženej prihláške znamená dextrány majúce štruktúru, vlastnosti a funkcie opísané vyššie pre "dextrány" s tým, že uvedené dextrány sú substituované kladne nabitými postrannými skupinami, ako sú aminoskupiny, výhodne aminokyselinové zvyšky. Uvedené kladne nabité skupiny, ktorými sú výhodne aminokyselinové zvyšky, ktoré sa zvolia zo skupiny aminokyselín zahrnujúcej lyzín, arginín, histidín, ornitín a ich zmesi, ale je možné použiť aj ďalšie kladne nabité substituenty. Príklady takých ďalších substituentov zahrnujú diaminoalkylové reťazce.

Stupeň substitúcie by mal byť taký, aby kladný náboj kationaktívnych dextránových derivátov bol dostatočne vysoký na pritiahnutie na negatívne nabitú obličku, ale nie tak vysoký, aby došlo k trvalému pripojeniu k obličke a

dextránový derivát by nemohol byť z obličky odstránený. Dostatočný stupeň substitúcie je 0,05 - 25 mol substituentov/mol dextránu, výhodnejšie 0,5 - 20 mol substituentov/mol dextránu, a najvýhodnejšie 5 - 10 mol substituentov/mol dextránu. Optimálny stupeň substitúcie sa získa spojením 10 - 25 mol substituentov/mol dextránu.

Okrem pozitívne nabitých substituentov, ktorými sú výhodne aminokyselinové zvyšky uvedené vyššie, kationaktívne deriváty dextránu podľa vynálezu môžu byť chemicky substituované, ako sú dextránové deriváty zahrnujúce napríklad alkylované, esterifikované, éterifikované alebo amidované formy s nízkym stupňom substitúcie. Zvlášť vhodné sú substituenty s malou molekulovou hmotnosťou, akú majú aminometylové alebo aminoetylové substituenty. Uvedená substitúcia neruší protektívne vlastnosti a funkcie kationaktívnych derivátov dextránu.

Všeobecný opis vynálezu

V štúdií s pacientmi s diagnózou somatostatínový-receptor pozitívny tumor a pri skúmaní protektívnej účinnosti rôznych prostriedkov na obličky bolo prekvapujúco zistené, že kationaktívny dextránový polymér, v ktorom je lyzín kovalentnou väzbou pripojený k dextránu, vykazuje vysokú protektívnu kapacitu obličiek a nemá žiadne vedľajšie účinky.

Z tohto predbežného zistenia bolo vyvodené, že dextrány substituované kationaktívnymi postrannými skupinami, výhodne aminokyselinami nesúcimi kladne nabitú vedľajšiu skupinu, hlavne konjugáty lyzín-dextrán, je možné použiť na chránenie obličiek pri podávaní potenciálne nefrotoxických liečiv. Bolo preukázané, že účinnou inhibíciou nefrotoxicity je možné zvýšiť dávku podávaného liečiva o 25 - 30 %. To znamená, že v takom prípade je možné použiť významne vyššiu dávku liečiva. V skutočnosti, uvedená zvýšená dávka liečiva môže poskytovať ďalší vplyv na účinnosť pri kuratívnej liečbe choroby, ako je napríklad rakovina.

Vynález je teda založený na štúdiách, v ktorých bolo po prvý raz preukázané, že infúziou podané dextrány substituované lyzínom alebo inou kladne nabitou skupinou zo skupiny zahrnujúcej zvyšky aminokyselín, ako je arginín, histidín, ornitín a ich zmesi, kovalentnou väzbou naviazané na dextrán cez amínovú väzbu, chránia obličky pri systémovej terapii účinnejšie, než obvykle používané nefroprotektiká, ako sú zmesi aminokyselín a kladne nabité proteíny. Okrem toho, kationaktívne deriváty dextránu deriváty nemajú významné vedľajšie účinky.

Substituované kationaktívne deriváty dextránu podľa vynálezu zahrnujú dextrány alebo deriváty dextránu substituované zvyškami majúcimi kladne nabitú vedľajšiu skupinu, výhodne aminokyseliny, ktoré sú kovalentne naviazané na aktivované hydroxylové skupiny glukózových monomérov v dextránových reťazcoch buď éterovou, esterovou alebo amínovou väzbou.

Substituované kationaktívne deriváty dextránu, substituované aminoalkylovými skupinami, lyzínom, histidínom, arginínom, ornitínom alebo ich zmesami, sú kationaktívne polyméry majúce celkový pozitívny účinný náboj, zatiaľ čo obličky sú nabité negatívne, čo vedie k účinnému blokovaniu toxických účinkov liečiv.

Predpokladá sa, že nefroprotektívny účinok je umožnený skutočnosťou, že pozitívne nabité kationaktívne dextránové deriváty podľa vynálezu sú priťahované (pripájajú sa) k negatívne nabitým tkanivám obličiek a iných orgánov obmedzujúcich dávku a tým umožňujú priechod cytotoxických a rádioaktívnych prostriedkov tiež ako imunosupresív obličkami a zabráňujú príjmu liečiva proximálnymi tubulmi obličiek. Prevencia príjmu rádioaktívnych a/alebo cytotoxických liečiv obličkami umožňuje použiť vyššie dávky týchto liečiv a tým zvýšiť celkovú účinnosť liečby.

Pretože kationaktívne dextránové deriváty sú makromolekuly, zdá sa, že blokujú príjem liečiv účinnejšie než monoméry, ako sú obvykle používané aminokyseliny alebo zmesi aminokyselín. Kladne nabité makromolekuly, výhodne kationaktívne deriváty dextránu blokujú negatívne náboje tkanív proximálnych tubulov účinnejšie, než samotné aminokyseliny. Tiež doba, po ktorú makromo-

lekuly blokujú príjem liečiva do obličiek je dlhšia, než u monomérov. Pretože je možné vďaka dobrej väzobnej kapacite derivátov dextransu použiť ich menšie množstvo, vyskytne sa menej, pokiaľ vôbec nejakých, vedľajších účinkov.

Intravenózne podanie kationaktívnych derivátov dextransu podľa vynálezu pacientom podrobujúcim sa liečbe cytostastikami pôsobí proti toxickému poškodeniu obličiek následkom podávania cytostatík alebo imunosupresív.

Dávka kationaktívnych derivátov dextransu podľa vynálezu tiež ako doba podávania sa optimalizujú spôsobom umožňujúcim dosiahnutie kinetiky akumulácie v tumore a eliminácie liečiva, ktoré poskytujú optimálnu radiačnú dávku z hľadiska tumoru a zvyšku organizmu.

Použitie podľa vynálezu je výhodne cielené na pacientov so zdravými obličkami, u ktorých existuje riziko poškodenia obličiek vyvolané systémovou liečbou iného ochorenia pomocou cytostatík, zlúčenín pôsobiacich ako nosiče cytostatík, rádionuklidov alebo zlúčenín pôsobiacich ako nosiče rádionuklidov. Špecificky sú kompozície podľa vynálezu cielené na skupinu toxických účinkov cytostatík užívaných v systémovej terapii.

Je všeobecne známe, že na náboj polydisperznej makromolekuly má veľký vplyv prostredie, v ktorom sa uvedená makromolekula vyskytuje. Uvedená závislosť od prostredia má vplyv na tvorbu takzvaného efektívneho povrchového náboja, ktorý sa môže významne líšiť od teoretického elektrického náboja molekuly vypočítaného z množstva disociovaných skupín. Uvedená odchýlka je zvlášť významná vo fyziologickom prostredí, napríklad v ľudskom organizme, pri aplikácii prostriedku injekčným podaním s uvedeným liečivom.

Stanovenie efektívneho povrchového náboja je možné vykonať viacerými rôznymi spôsobmi, napríklad zmeraním zeta-potenciálov. Podľa všeobecne prijímaného názoru najlepšie opisujú aktuálnu situáciu hodnoty získané elektroforetickými spôsobmi. Efektívny povrchový náboj je možné presne stanoviť skúšobným systémom založeným na konvektívnej elektroforéze.

Spôsoby prípravy, ktoré je možné použiť na prípravu kationaktívnych dextransových derivátov podľa vynálezu, sú opísané v dizertáciách Andersa

Holmberga, Dextrán Conjugates for Tumour Targeting, Synthesis and Characterisation, Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 546, ACTA Universitatis Upsaliensis, Uppsala, Sweden 1995 a in Du, Derivates of Dextrán Synthesis and Application in Oncology, Academic Dissertation from the Faculty of Mathematics and Natural Sciences of the University of Jyväskylä, Jyväskylä, Finland (2001).

Katiónaktívne deriváty dextránu podľa vynálezu je možné prečistiť obvykle užívanými spôsobmi zahrnujúcimi chromatografiu a ultrafiltráciu.

Katiónaktívne deriváty dextránu podľa vynálezu obsahujú menej než 20 % (hmot./hmot.), výhodne 5 - 15 % (hmot./hmot.), ešte výhodnejšie 15 - 20 % (hmot./hmot.), najvýhodnejšie 20 % (hmot./hmot.) substituentov alebo zvyškov, výhodne aminokyselinových zvyškov.

Výhodne sú nabité substituenty alebo zvyšky naviazané na 15 - 30 % glukózových monomérov dextránu.

Zlúčeniny podľa vynálezu v ich základnej forme alebo v spojení s farmaceuticky prijateľnými aditívami, nosičmi, adjuvanými prostriedkami atď., sú účinné protektívne prostriedky orgánov obmedzujúcich dávku, hlavne sú to účinné nefroprotektiká.

Katiónaktívne deriváty dextránu podľa vynálezu môžu byť vo voľných formách alebo vo forme solí. Uvedené soli zahrnujú soli vzniknuté s kyselinami napríklad s organickými kyselinami, polymérnymi kyselinami alebo s anorganickými kyselinami, kde príklady uvedených solí zahrnujú hydrochloridy a acetáty, a formy solí vzniknutých z karboxylových skupín alebo sulfónových kyselín.

Protektívnu účinnosť katiónaktívnych derivátov dextránu podľa vynálezu na obličky je možné preukázať na pacientoch trpiacich somatostatínovými receptor-pozitívnymi tumormi. Systémovú terapiu je možné vykonať podaním katiónaktívnych dextránov podľa vynálezu pred podaním rádioaktívneho liečiva intravenóznym alebo iným vhodným spôsobom podania, alebo súčasne s podaním rádioaktívneho liečiva. Redukciu dávky prijatej obličkami po infúzii pro-

tektív je možné stanoviť rôznymi spôsobmi zahrnujúcimi formalizáciu "Medical Internal Radiation Dose (MIRD)" s následnou analýzou výsledkov získaných u rôznych pacientov.

Vynález je ďalej znázornený nasledujúcim príkladom, ktorý však slúži iba na ďalšie objasnenie vynálezu a rozsah vynálezu nijako neobmedzuje.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Protektívne účinky dextránu-lyzínu (DxL), zmesi arginínu-lyzínu (LAL) a štandardného kationaktívneho proteínu používaného v klinickej praxi na obličky

Do štúdie hodnotenia protektívnej účinnosti voči obličkám troch rôznych prostriedkov t.j. dextránu-lyzínu (DxL), zmesi arginínu-lyzínu (LA) a pozitívne nabitého proteínu t.j. avidínu (caP), ktorý sa používa ako štandard v Instituto Europeo di Oncologia, Divisione di Medicina Nucleare, Milano, Italia bolo zahrnutých pätnásť pacientov (5 pacientov/skupina) trpiacich somatostatínovými receptor-pozitívnymi tumormi charakterizovanými vysokou hustotou somatostatínových receptorov. Každý pacient sa podrobil dvom dozimetrickým vyšetreniam v rozmedzí dvoch týždňov, kde prvé vyšetrenie prebehlo bez aplikácie protektíva a druhé s infúziou protektívneho prostriedku (DxL 2 mg/kg, LA 400 mg/kg a caP 2 mg/kg). V oboch prípadoch bol pacientom intravenózne (i.v.) podaný $^{111}\text{Indotac}$ 185 Mbq. Potom boli v časoch 30 min, 3, 16, 24 a 48 h po injekcii vykonané celkové snímky pacientov. Odber vzoriek krvi a moču na stanovenie farmakokinetických parametrov bol vykonávaný až do 50 hodín po injekcii. Redukcia dávky prijatej obličkami po infúzii protektív bola vyhodnotená formalizáciou "Medical Internal Radiation Dose (MIRD)" s následnou analýzou výsledkov získaných u rôznych pacientov.

Zníženie strednej dávky absorbovanej obličkami bolo pri použití konvenčnej zmesi lyzín-arginín (LA) asi $31 \pm 25 \%$, s použitím pozitívne nabitého

proteínu (caP) 50 ± 13 % a viac než 50 ± 24 % pri použití zlúčeniny dextrán-lyzín (DxL). V hodnotách krvnej clearancie neboli s použitím a bez použitia katiónaktívneho dextránu zistené žiadne významnejšie rozdiely. Krivky vylučovania do moču boli podobné s tým, že u krivky zodpovedajúcej katiónaktívnemu dextránu (DxL) bolo počas prvých hodín po podaní injekcie vylučovanie o niečo rýchlejšie (10 %). Na rozdiel od príjmu do obličiek, biodistribúcia do ďalších orgánov nebola významne modifikovaná. Krivky čas-aktivita v obličkách mali pri použití protektíva aj bez neho rovnaký priebeh, ale pri použití protektíva vykazovali nižší príjem obličkami, ako je znázornené pomocou % injektovanej aktivity (% IA) vo všetkých časových bodoch.

Vedľajšie účinky, t.j. gastrointestinálna toxicita stupňa I-II, boli pozorované pri použití LA a caP. Pri použití DxL neboli zistené žiadne vedľajšie účinky. Záverečne je možné konštatovať, že z pokusu vyplýva, že dextrán-lyzín má pre obličky vysokú ochrannú kapacitu bez vedľajších účinkov.

Uvedené výsledky sú tiež znázornené na obr.1A-1B a 2A-2B. Na obr.1 sú znázornené celkové snímky z pohľadu spredu (anterior) a zozadu (posterior) toho istého pacienta 3 hodiny po injekčnom podaní liečiva. Na obr.1A je snímok bez renálneho protektíva a na obr.1B je snímok s podaním dextránu-lyzínu (DxL) ako renálneho protektíva. Z obr.1B je zjavné zníženie dávky absorbovanej obličkami a vyššia aktivita v mechúre. Na obr.2 je znázornená krvná clearancia a príjem obličkami bez podania renálneho protektíva (bazálny stav), s ochranou podaním aminokyselín a s ochranou pomocou DxL u rovnakého pacienta.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie katiónaktívneho derivátu dextránu na prípravu liečivých kompozícií na ochranu orgánov obmedzujúcich dávku pri systémovej terapii chorôb.
2. Použitie podľa nároku 1, **vyznačujúce sa tým**, že monoméry sacharidu obsiahnuté v dextráne sú substituované substituentami majúcimi kladne nabité katiónaktívne postranné skupiny, výhodne aminoskupinou.
3. Použitie podľa nárokov 1 až 2, **vyznačujúce sa tým**, že dextrán má molekulovú hmotnosť 50 kD alebo menej, výhodne má molekulovú hmotnosť v rozmedzí 10 až 50 kD, ešte výhodnejšie v rozmedzí 20 až 40 kD.
4. Použitie podľa nárokov 1 až 3, **vyznačujúce sa tým**, že substituenty majúce kladne nabité katiónaktívne postranné skupiny sa zvolia zo skupiny zahrnujúcej kladne nabité aminokyseliny, lyzín, arginín, histidín, ornitín a ich zmesi.
5. Použitie podľa nárokov 1 až 4, **vyznačujúce sa tým**, že uvedený substituent je lyzín.
6. Použitie podľa nárokov 1 až 5, **vyznačujúce sa tým**, že dextrán je substituovaný vo významne dostatočnom stupni substitúcie, ktorý je v rozmedzí 0,05 až 25 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu, výhodne 0,5 až 20 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu, najvýhodnejšie 5 až 10 mol katiónaktívnych zvyškov/mol dextránu.

7. Použitie podľa nárokov 1 až 6, **vyznačujúce sa tým**, že stupeň substitúcie je v rozmedzí 10 až 25 mol kationaktívnych zvyškov/mol dextránu.
8. Použitie podľa nárokov 1 až 7, **vyznačujúce sa tým**, že orgán obmedzujúci dávku zahrnuje obličky.
9. Použitie podľa nárokov 1 až 8, **vyznačujúce sa tým**, že uvedená systémová terapia zahrnuje liečenie rakoviny.
10. Spôsob ochrany subjektu pred poškodením orgánov obmedzujúcich dávku vyvolaným účinkami rádioaktívnych alebo cytotoxických prostriedkov pri systémovej liečbe, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie účinného množstva kationaktívneho derivátu dextránu obsahujúceho substituenty, ktoré majú kladne nabité kationaktívne postranné skupiny vyššie uvednému subjektu, v spojení s podávaním chemoterapeutického, rádioaktívneho alebo imunosupresívneho prostriedku alebo pred podaním uvedeného prostriedku.
11. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že monoméry sacharidu v dextráne sú substituované substituentami majúcimi kladne nabité kationaktívne postranné skupiny.
12. Spôsob podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že uvedené kationaktívne postranné skupiny sú aminokyseliny.
13. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že dextrán má molekulovú hmotnosť 50 kD alebo menej.

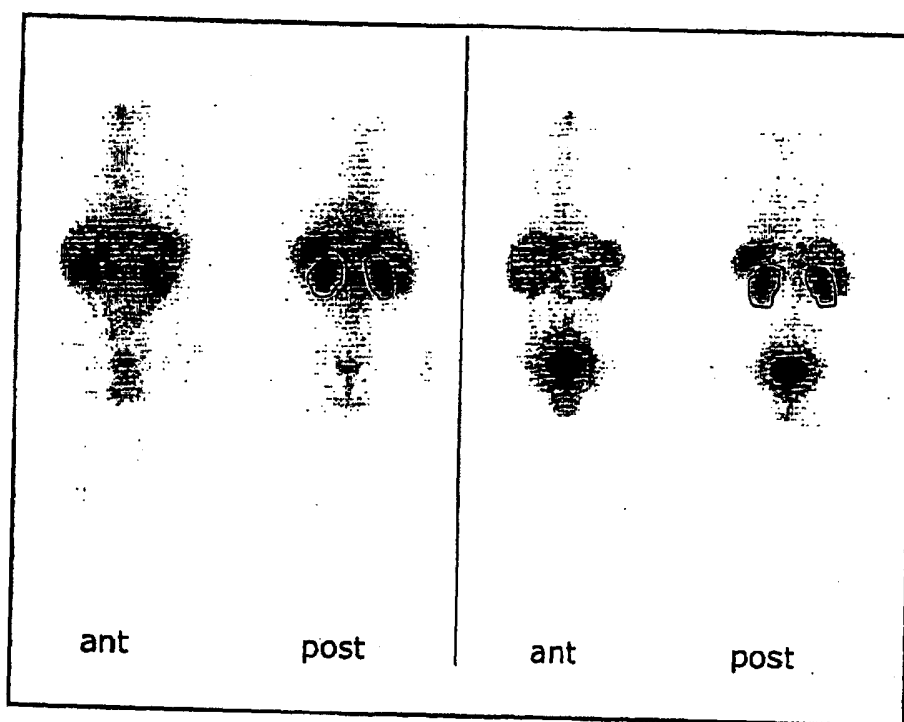
14. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že substituent majúci katiónaktívnu postrannú skupinu je aminokyselina zvolená zo skupiny zahrnujúcej lyzín, arginín, histidín, ornitín a ich zmesi.
15. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že uvedený substituent je lyzín.
16. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že stupeň substitúcie katiónaktívneho dextránového derivátu je 0,05 až 25 mol substituentov /mol dextránu, výhodne 0,5 až 20 mol substituentov/mol dextránu, najvýhodnejšie 5 až 10 mol substituentov/mol dextránu.
17. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že stupeň substitúcie katiónaktívneho dextránového derivátu je 10 až 25 mol substituentov/mol dextránu.
18. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že katiónaktívny dextránový derivát je obsiahnutý v liekovej forme pre intravenózne podanie.
19. Spôsob podľa nároku 10, **vyznačujúci sa tým**, že uvedený katiónaktívny dextránový derivát sa podáva spoločne intravenózne alebo infúzne s liečivami použitými pre systémovú terapiu.
20. Spôsob ochrany subjektu pred poškodením obličiek vyvolaným nefrotoxickými účinkami cytotoxických prostriedkov pri systémovej liečbe rakoviny, **vyznačujúci sa tým**, že zahrnuje podávanie katiónaktívneho derivátu dextránu obsahujúceho substituenty, ktoré majú kladne nabité ka-

tiónaktívne postranné skupiny vyššie uvedenému subjektu v množstve chrániacom obličky, v spojení s podávaním chemoterapeutického, rádioaktívneho alebo imunosupresívneho prostriedku alebo pred podaním uvedeného prostriedku.

21. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že monoméry sacharidu v dextráne sú substituované substituentami majúcimi kladne nabité katiónaktívne postranné skupiny.
22. Spôsob podľa nároku 21, **vyznačujúci sa tým**, že uvedené katiónaktívne postranné skupiny sú aminokyseliny.
23. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že dextrán má molekulovú hmotnosť 50 kD alebo menej.
24. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že substituent majúci katiónaktívnu postrannú skupinu je aminokyselina zvolená zo skupiny zahŕňajúcej lyzín, arginín, histidín, ornitín a ich zmesi.
25. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že uvedený substituent je lyzín.
26. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že stupeň substitúcie katiónaktívneho dextránového derivátu je 0,05 až 25 mol substituentov/mol dextránu, výhodne 0,5 až 20 mol substituentov/mol dextránu, najvýhodnejšie 5 až 10 mol substituentov/mol dextránu.

27. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že stupeň substitúcie katiónaktívneho dextránového derivátu je 10 až 25 mol substituentov/mol dextránu.
28. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že katiónaktívny dextránový derivát je obsiahnutý v liekovej forme pre intravenózne podanie.
29. Spôsob podľa nároku 20, **vyznačujúci sa tým**, že uvedený katiónaktívny dextránový derivát sa podáva spoločne intravenózne alebo infúzne s liečivami použitými pre systémovú terapiu.

1/2



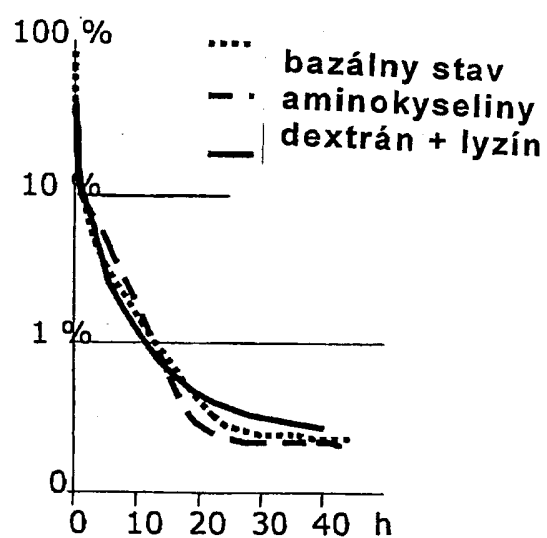
Obr.1A

Obr.1B

2/2

% injektované aktivity v krvi

Obr.2A



% injektované aktivity v obličkách

Obr.2B

