



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 22 659 T2 2004.08.12

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 033 981 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 22 659.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/21814

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 953 570.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/020264

(86) PCT-Anmeldetag: 16.10.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 29.04.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 13.09.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 24.03.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 12.08.2004

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/337

A61K 31/185, A61K 45/06, A61P 35/00

(30) Unionspriorität:

954678 17.10.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Bionumerik Pharmaceuticals, Inc., San Antonio,
Tex., US

(72) Erfinder:

HAUSHEER, H., Frederick, Boerne, US; DODD, J.,
Thomas, Boerne, US

(74) Vertreter:

Kador und Kollegen, 80469 München

(54) Bezeichnung: Formulierungen und Verfahren zur Verminderung der Toxizität von Anti-Neoplastischen Mitteln

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Bereich der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Formulierungen aus einem Taxan und einem entgiftenden Mittel. Das entgiftende Mittel ist eine Verbindung, die eine oder mehrere Sulfhydrylhälften hat, oder ein reduzierbares Disulfid und es dient dazu die toxischen Nebenwirkungen des Taxans, mit dem es formuliert oder verabreicht wird, zu reduzieren oder zu eliminieren. Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung des entgiftenden Mittels in der Präparation einer Formulierung für die Co-Verwendung mit einem Taxan in der Krebstherapie mittels einer separaten Verabreichung oder einer Co-Verabreichung.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Seit der Entdeckung der antineoplastischen Eigenschaften von Stickstofflost (Englisch: nitrogen mustards) vor mehr als 50 Jahren, war die Krebschemotherapie ein stets expandierender Bereich wissenschaftlicher Bemühungen und ein entscheidender Bestandteil der Krebstherapie, zusammen mit der chirurgischen Therapie und der Bestrahlungstherapie. Die Chemotherapie war einst nur als ein Mittel akzeptiert die Überlebenszeit jener Patienten zu verlängern, die mit der chirurgischen und/oder der Bestrahlungstherapie als unheilbar diagnostiziert wurden, ist sie nun eine anerkannte Behandlungsmodalität für beinahe alle der mehr als zweitausend Krebsvariationen.

[0003] Die moderne Krebschemotherapie bezieht typischerweise eine Kombination aus zwei oder drei verschiedenen Medikamenten mit ein und die Fortschritte in der Technologie und dem medizinischen Wissen haben die Chancen eines Patienten sich von vielen verschiedenen Krebsformen zu erholen außerordentlich verbessert. Die Rolle antineoplastischer Mittel in der Krebstherapie variiert stark, abhängig von der Krebsform. Zum Beispiel ist die Chemotherapie oft der primäre Verlauf bei der Therapie von Eierstocks-, Hoden-, Brust-, Blasen- und anderen Krebsarten, bei Leukämien und Lymphomen und sie wird im Allgemeinen in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie bei der Behandlung einer großen Anzahl von Sarkomen, Melanomen, Myelomen und anderen eingesetzt. Im Gegensatz dazu wird die Chemotherapie oft nur als das letzte Mittel oder als eine lindernde Behandlung für die meisten soliden Tumoren verwendet wie für die Karzinome des Pankreas und der Lunge. Es gibt Ausnahmen innerhalb jeder Tumorklasse oder einem anderen Neoplasma.

[0004] Die chemotherapeutischen Mittel, auf die durch diese Spezifikation hindurch allgemein als „antineoplastische Mittel“ Bezug genommen wird, werden in eine Anzahl verschiedener Gruppen klassifiziert. Die große Mehrheit dieser Mittel wirkt als cytotoxische Medikamente und für jedes Mitglied einer bestimmten Gruppe wird postuliert, dass es typischerweise seine cytotoxischen Wirkungen durch einen ähnlichen biologischen Mechanismus ausübt. Jedoch ist es wichtig anzumerken, dass ein komplettes Verständnis der biologischen und biochemischen Wirkungsmechanismen der antineoplastischen Medikamente nicht vollständig vorhanden ist. Die Wirkungsmechanismen, die in dieser Spezifikation vorgetragen werden, basieren auf dem derzeitigen Stand der Technik und jeder dieser postulierten Mechanismen kann oder kann nicht für den Mechanismus der eigentlichen Cytotoxizität des Medikaments wichtig sein oder für die Weise, auf welche die toxischen Vorfälle durch die protektiven Mittel, die hierin genannt sind, verbunden sind.

[0005] Unglücklicherweise haben fast alle antineoplastischen Mittel, die heute in Verwendung sind, das Potential signifikante toxische Wirkungen auf normale gesunde Zellen, abgesehen von den gewünschten Abtötungswirkungen auf die Krebszellen, zu verursachen. Die Medikamententoxizität kann schwer genug sein, um lebensbedrohliche Situationen zu schaffen, was die Co-Verabreichung weiterer Medikamente, die Reduktion und/oder Aussetzung des antineoplastischen Medikaments oder die Leistung eines anderen prophylaktischen Maneuvres verlangt, wobei alles davon sich negativ auf die Behandlung und/oder die Lebensqualität des Patienten auswirken kann. Viele Male ist das Versagen die Kontrolle über die Patientenerkrankung zu gewinnen wegen der Maßnahmen, die vorgenommen werden mussten, um die ungewollte Toxizität des antineoplastischen Mittels auf die gesunden Zellen zu reduzieren.

Klassifikation der antineoplastischen Medikamente

[0006] Derzeitig gibt es etwa zwanzig anerkannte Klassen zugelassener antineoplastische Medikamente. Die Klassifikationen sind Verallgemeinerungen, die auf entweder einer gemeinsamen Struktur, die von bestimmten Medikamenten geteilt wird, oder auf einem gemeinsamen Wirkungsmechanismus der Medikamente basieren. Obwohl einige Medikamente in zwei oder mehrere Klassen fallen, sind die anerkannten Klassifikationen im Allgemeinen wie folgt (die Klassifikationen sind in keiner bestimmten Reihenfolge aufgelistet):

Strukturbasierte Klassen

1. Fluorpyrimidine
2. Pyrimidinnukleoside
3. Purine
4. Platinanalogons
5. Anthracycline/Anthracendione
6. Podophyllotoxine
7. Camptothecine
8. Hormone und hormonale Analogons
9. Enzyme, Proteine und Antibiotika
10. Vincaalkaloide
11. Taxane

Mechanismusbasierte Klassen

1. Hormonblocker
2. Antifolate
3. Antimikrotubuläre Mittel
4. Alkylierungsmittel (klassische und nicht-klassische)
5. Antimetaboliten
6. Antibiotika
7. Topoisomerasehemmer
8. Antivirale Mittel
9. diverse cytotoxische Mittel

[0007] Die oben genannten Klassifikationen cytotoxischer Mittel werden sich ohne Zweifel in den kommenden Jahren ausdehnen, da die Anstrengungen der Forschung zunehmen. Wie oben beschrieben fallen viele der zugelassenen antineoplastischen Mittel, die heute in Verwendung sind, in zwei oder mehrere Klassifikationen mit vielen der strukturell ähnlichen Mittel, die ähnliche Wirkungsmechanismen haben und anders herum.

[0008] Eine unvollständige Auflistung einiger allgemein bekannter, kommerziell zugelassener (oder in aktiver Entwicklung befindlichen) Platinanalogons und Taxane von der Klassifikation ist wie folgt:

1. Platinanalogons – Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Tetraplatin, Platin-DACH, Ormaplatin, CI-973, JM-216;
2. Taxane – Paclitaxel, Docetaxel und andere.

[0009] Die Aufgabe von allen antineoplastischen Medikamenten ist es, die Krebszellen zu eliminieren (heilen) oder das Wachstum und die Ausbreitung (Remission) der Krebszellen zu verhindern. Die Mehrheit der oben aufgelisteten antineoplastischen Mittel verfolgt diese Aufgabe, indem sie eine primäre cytotoxische Aktivität besitzen, die eine direkte Abtötung der Krebszellen bewirkt. Andere antineoplastische Medikamente stimulieren die natürliche Immunität des Körpers, um die Abtötung der Krebszellen zu bewirken. Die Literatur ist mit Diskussionen über die Aktivität und Mechanismen aller oben erwähnter Medikamente und vieler anderer übersättigt.

[0010] Die primäre Schwierigkeit und die Ursache für die Bedenken über ein beliebiges antineoplastisches Medikament ist seine Toxizität für normale, gesunde Zellen. Alle der oben aufgelisteten Medikamente (und jener Medikamente, die derzeitig in Entwicklung sind) haben das Potential schwere und oft lebensbedrohliche toxische Nebenwirkungen zu vermitteln, auch wenn sie in therapeutisch wirksamen Dosen verabreicht werden. Obwohl extensive Anstrengungen gemacht worden sind, um antineoplastische Medikamente zu entwickeln, die mit der wirksamen Dosis sicher zu verwenden sind, gibt es beinahe immer toxische Nebenwirkungen, die mit solchen Medikamenten assoziiert sind.

[0011] Die Manifestation der toxischen Nebenwirkungen von antineoplastischen Medikamenten ist im Allgemeinen innerhalb jeder Klasse konsistent. Eine bemerkenswerte Ausnahme sind die Platinanalogons, wo die Toxizitäten der zwei derzeitig zugelassenen Medikamente verschiedene primäre toxische Manifestationen aufweisen (die primäre Toxizität von Cisplatin ist renal, während die Carboplatintoxizität das Knochenmark betrifft).

[0012] Mit einigen Ausnahmen betrifft die primäre Toxizität vieler antineoplastischer Medikamente die sich schnell teilenden Zellen, nämlich jene Zellen, die im Knochenmark und dem oberen gastrointestinalen (GI) Trakt gefunden werden. Es können auch andere primäre und sekundäre Toxizitäten manifestiert werden, einige davon sind reversibel, andere permanent. Die Haupttoxizitäten jedes Medikaments sind unten in Tabelle 1

mit einem Schlüssel für die Abkürzungen im Anschluss an die Tabelle aufgelistet.

Tabelle 1

TX Medikament	BM	GI	RT	NT	DT	LT	PT	HYP	MUC	MISC
NM	3	3	-	-	2,3	-	-	1,2	2,3	-
OX	3	2	1	-	3	-	2	1	2	a
BS	3	1	-	-	1	1	2	1	-	-
NU	3	1	DL	1	1	2	2	-	-	-
TT	3	1	-	-	1	-	-	1	-	-
TX	3	2	-	2	3	1	-	2	2	b,e
VCR	-	1	2	DL	3	-	-	-	-	c,d
VBL	2	1	2	2	2	-	-	-	2	c,d
VOR	2	1	2	2	2	-	-	-	2	d
MTX	3	2	3	2	2	2	2	2	3	-
CIS	2	3	DL	2	2	-	-	2	-	c
CARB	3	3	1	1	2	-	-	2	-	c
PT	2,3	3	1	1	2	-	-	2	-	c
CPT	DL	2,3	1	1	2	1	-	-	3	-
PUR	3	2	1	-	1	2	-	-	-	-
PYR	2	1	-	2	1	2	2	1	1	-
POD	3	2	-	-	1	-	-	1	-	-
ANTH	3	3	-	-	3	-	-	2	3	e,f
5-FU	3	3	-	-	2	-	-	1	3	f
AB	1-3	2-3	-	-	2-3	1-2	1-3	2-3	2-3	a,f

Abkürzungen

TX	– Toxizität
GI	– Gastrointestinal
NT	– Neurologisch
LT	– Leber
HYP	– Sensitivität
NM	– Stickstofflost
BS	– Busulfan
BM	– Knochenmark
RT	– Renal
DT	– Dermatologisch
PT	– Pulmonal
MUC	– Mucositis
OX	– Oxazaphosphorine
NU	– Nitrosoharnstoffe
TT	– Thiotepa
VCR	– Vincristin
VOR	– Vinorelbine
CIS	– Cisplatin
PT	– andere Platinkomplexe
PUR	– Purine
POD	– Epipodophyllotoxine
AB	– andere Antibiotika
TX	– Taxane
VBL	– Vinblastin
MTX	– Methotrexat
CARB	– Carboplatin
CPT	– Camptothecine
PYR	– Pyrimidine
ANTH	– Anthracycline

Toxizitätsgrade: 1 = mild oder kaum, 2 = moderat, 3 = schwer

DL = Dosisbegrenzung.

Diverse Toxizitäten: a = hämorrhagische Cystitis; b = muskuloskeletaler Schmerz; c = Bluthochdruck; d = Hypothyroidismus; e = Herztoxizität (Dosisbegrenzung bei den Anthracyclinen); f = strahleninduzierte Reaktion.

[0013] Spezifische Manifestationen der oben aufgelisteten Nebenwirkungen sind überall in einer Anzahl von Onkologietextbüchern, Publikationen, Patenten und anderen gedruckten Materialien erhältlich. Die detaillierten Wirkungs- und Toxizitätsmechanismen, beide geprüft und postuliert, sind im Detail auch durchwegs im Stand der Technik genannt. Ein Überblick über diese Mechanismen ist unten gegeben, um den Stoffwechsel der Taxane und Platinkomplexe und ihrer Wirkungen auf bösartiges sowie auch auf gesundes Gewebe kurz darzustellen.

Wirkungsmechanismus (tatsächlich und theoretisch)

1. Antimikrotubuläre Mittel

[0014] Antimikrotubuläre Mittel interferieren mit der Zellteilung, indem sie die normale Funktionalität der zellulären Mikrotubuli stören. Die Mikrotubuli sind entscheidende Elemente der Zelle und spielen sowohl bei der Separation der dupizierten Chromosomen während der Zellteilung eine wichtige Rolle als auch, dass sie für viele zelluläre Interphasefunktionen wie der Aufrechterhaltung der Zellform und des Zellgerüsts, dem intrazellulären Transport, der Sekretion, der Neurotransmission und anderen Funktionen verantwortlich sind.

[0015] Antineoplastische Mittel, die die Mikrotubuli beeinflussen, schließen die Taxane ein (Paclitaxel und Docetaxel sind die repräsentativen Mittel dieser Klasse).

[0016] Taxane sind natürliche oder halbsynthetisch gewonnene Analogons von natürlich vorkommenden Verbindungen, die von Pflanzen stammen. Insbesondere stammen Taxane von den Nadeln oder Zweigen der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) oder der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*). Die weithin bekannt-

testen Taxane zur Zeit sind Paclitaxel (Taxol®) und Docetaxel (Taxotere®), die weithin als antineoplastische Mittel vermarktet werden.

[0017] Die Taxane üben ihre biologischen Wirkungen auf die Zellmikrotubuli aus. Taxane wirken fördernd auf die Polymerisation von Tubulin, einer Proteinuntereinheit der Spindelmikrotubuli. Das Endergebnis ist die Hemmung der Depolymerisation der Mikrotubuli, was die Bildung von stabilen und nicht funktionellen Mikrotubuli verursacht. Dieses unterbricht das dynamische Gleichgewicht innerhalb dem Mikrotubulisystem und arretiert den Zellzyklus in der späten G₂- und M-Phase, was die Zellreplikation inhibiert.

[0018] Die Taxane sind toxische Verbindungen, die einen geringen therapeutischen Index haben. Die Neurotoxizität und die Myelosuppression gehören zu den am häufigsten berichteten klinischen Toxizitäten dieser Medikamente.

[0019] Von den Taxanen wurde gezeigt, dass sie eine Anzahl verschiedener toxischer und unpassender Nebenwirkungen in den Patienten verursachen. Die am besten bekannten und schwersten nachteiligen Wirkungen der Taxane sind die Neurotoxizität und die hämatologische Toxizität, insbesondere eine schwere Neutropenie und Thrombocytopenie. Die Taxane verursachen auch bei einem großen Prozentsatz der Patienten hypersensitiv Reaktionen; GI-Effekte (üblich sind Übelkeit, Diarröh und Erbrechen); Aloperie; und andere unpassende Wirkungen bei den empfohlenen Dosen.

2. Platinkomplexe

[0020] Seit der Entdeckung ihrer antineoplastischen Eigenschaften vor mehr als 30 Jahren wurden Platinkomplexe als therapeutische Mittel für viele verschiedene Typen solider Tumoren entwickelt. Zwei solcher Komplexe, Cisplatin und Carboplatin, werden heute weit verbreitet verwendet, beide als Einzelmittel oder in einer Kombinationstherapie für Hoden-, Eierstock-, Lungen-, Blasen- und Tumore anderer Organe.

[0021] Der Wirkungsmechanismus der Platinkomplexe ist weitgehend untersucht worden. Es wurde entdeckt, dass die Platinkomplexe kovalent an DNA binden und dadurch die DNA-Funktion stören, was eine direkte Zelltötung bewirkt. Die Platinkomplexe binden auch frei an Proteine und es wird postuliert, dass proteingebundenes Platin auch die DNA beeinflusst.

[0022] Die Toxizitätsmanifestationen von Cisplatin sind gänzlich verschieden zu der Toxizität von Carboplatin. Eine kumulative, dosisbegrenzende renale Toxizität ist bei der Cisplatintherapie üblich, während die hämatologische Toxizität, ähnlich den elektrophilen Alkylierungsmitteln, die Haupttoxizität ist, die mit Carboplatin assoziiert ist. Sowohl Cisplatin als auch Carboplatin sind mit einem gastrointestinalen Leiden, hauptsächlich Übelkeit und Erbrechen, sowie neurotoxischer Wirkungen in Verbindung gebracht worden.

[0023] Da die Platinkomplexe nicht extensiv vermetabolisiert werden, hängen die Platinspezies, die im Körper vorhanden sind, in vivo von der Reaktivität des Komplexes mit Wasser ab, um hydroxylierte und aquatisierte Komplexe zu bilden. Ferner werden Platinkomplexe in hohem Maße aus dem Körper durch die Nierenexkretion eliminiert und die aziden Bedingungen, die in den Nieren vorherrschen, neigen dazu die Bildung dieser im Allgemeinen inaktiven (gegen die Neoplasmen) und toxischen Spezies zu begünstigen. Insbesondere werden die Chloridatome des Cisplats leicht von den Hydroxy- und Aquo-Hälften unter aziden Bedingungen verdrängt, was häufig zu der schweren Nierentoxizität beiträgt, die mit dem Medikament assoziiert ist.

[0024] Sowohl Cisplatin als auch Carboplatin sind hochlipophile Verbindungen, was ihnen erlaubt leicht durch Zellmembranen zu passieren. Die hydroxylierten und aquatisierten Formen haben eine viel geringe Lipidlöslichkeit (insbesondere bei neutralem oder leicht alkalischem pH), was zu der allgemeinen Inaktivität dieser Medikamentformen beiträgt. Ferner findet die Eleminierung von Cisplatin viel schneller statt als die von Carboplatin, was zu den verschiedenen Toxizitätsmanifestationen beiträgt.

[0025] Andere toxische Wirkungen, die mit den Platinkomplexen assoziiert sind, sind die Neurotoxizität, die Ototoxizität (insbesondere bei Cisplatin), die GI-Leiden, hauptsächlich Übelkeit und Erbrechen, und andere.

Bisher eingesetzte Sicherheits-/protektive Maßnahmen

[0026] Mit ein paar Ausnahmen haben die Anstrengungen die Toxizität von nahezu allen antineoplastischen Medikamenten zu reduzieren hauptsächlich die Verwendung von prophylaktischen und palliativen Therapien umfasst (wie die Verabreichung antiemetischer Medikamente, um die Übelkeit und das Erbrechen zu reduzieren, die mit der Verabreichung von vielen antineoplastischen Mitteln assoziiert sind), um die Symptome der Medikamententoxizitäten zu behandeln.

[0027] In einigen Fällen sind andere Medikamente mit dem antineoplastischen Mittel in dem Bestreben die Toxizität davon zu reduzieren co-verabreicht worden. Einige klassische Beispiele dieses Typs der protektiven Therapie schließen die Co-Verabreichung von Mesna (Natrium-2-mercaptoproethansulfonat) an die Patienten ein, die eine Oxazaphosphorinchemotherapie erhalten. Amifostin wird derzeit an Patienten verabreicht, die Cisplatin erhalten, um die schwere Nephrotoxizität, die mit Cisplatin assoziiert ist, zu reduzieren. Andere protektive Maßnahmen schlossen Transfusionen, um die Leukozyten und Thrombozyten wieder aufzufrischen,

die durch die Myelosuppression der antineoplastischen Medikamente abgenommen haben, und in letzter Zeit die Infusion von koloniestimulierenden Faktoren (CSFs für Englisch: colony stimulating factors) ein, um das supprimierte Knochenmark zu stimulieren mehr der benötigten Zellen herzustellen. Andere prophylaktische und präventive Maßnahmen sind normalerweise mit wenig oder keinem Erfolg bei der Reduktion der Toxizität des antineoplastischen Medikaments verwendet worden. In einigen Fällen mußte die ganze Therapie auf Grund der Toxizität des angeblich protektiven Mittels beendet werden.

[0028] Die Verwendung von Mesna mit den Oxazaphosphorinmedikamenten Ifosfamid und Cyclophosphamid wurde für viele Jahre einigermaßen erfolgreich praktiziert. Das U.S. Patent 4,220,660 offenbart die Brauchbarkeit von Mesna die Vorfälle von Blasentoxizität, assoziiert mit diesen oder anderen Alkylierungsmitteln, zu reduzieren. Das U.S. Patent 4,218,471 offenbart die Brauchbarkeit von Dimesna (Mesna-disulfid) für die gleichen Zwecke, nämlich der Reduzierung der urotoxischen Wirkungen von bestimmten elektrophilen Alkylierungsmitteln.

[0029] Andere kommerziell bekannte Medikamente, die in Verbindung mit antineoplastischen Medikamenten verwendet wurden, schließen Laucovorin ein, das häufig verwendet wird, um die Methotrexatotoxicität zu reduzieren.

Parmazeutische Chemie von Dimesna, Mesna und den Derivaten

[0030] Für Dimesna (Dinatrium-2,2'-dithiobisethansulfonat) und die Derivate davon wurde herausgefunden, dass sie selektiv die Toxizität von bestimmten antineoplastischen Mitteln, nämlich bestimmten Platinkomplexmedikamenten in vivo reduzieren. Mesna (Natrium-2-mercaptoethansulfonat) ist seit Jahren verwendet worden, um die acroleinverwandte Uroepithelialzelltoxizität von Ifosfamid und Cyclophosphamid zu reduzieren, und es ist für eine solche Verwendung in den Vereinigten Staaten und im Ausland zugelassen worden.

[0031] Für Dimesna wird derzeitig mit den klinischen Tests der Phase I in den Vereinigten Staaten als ein protektives Mittel für Patienten begonnen, die eine Cisplatinchemotherapie gegen ihren Krebs erhalten, und es wurde bereits in vorklinischen Tierstudien nachgewiesen, dass es hoch wirksam für eine solche Verwendung ist. Dimesna wurde auch untersucht und es wurde herausgefunden, dass es ein hoch wirksames und sicheres protektives Mittel gegen bestimmte Carboplatinintoxizitäten ist und es wurde ebenfalls als ein protektives Mittel mit anderen Platinkomplexformen untersucht.

[0032] Dimesna ist ein physiologisches Autooxidationsdimer von Mesna. Dimesna und Mesna unterscheiden sich jedoch wesentlich in den physiochemischen Eigenschaften und sie haben verschiedene Wirkungs- und Sicherheitsprofile.

[0033] Die pharmazeutische Chemie der Verbindungen zeigt an, dass die terminale Sulfhydrylgruppe von Mesna (und zu einem geringeren Ausmaß die Disulfidbindung in Dimesna) als eine Substitutionsgruppe für die terminalen Hydroxy- und Aquohälften in den toxischen Metaboliten der Platinkomplexe wirkt und als ein allgemeiner Fänger für freie Radikale wirkt.

[0034] Für Dimesna, im Gegensatz zu Mesna, wird postuliert, dass es eine metabolische Aktivierung durchläuft, wie einer Reduktion durch die Glutathionreduktase, um seine biologisch wirksamen Resultate auszuüben. Möglicherweise auf Grund seiner höheren molekularen Stabilität und auf Grund des Fehlens einer freien Thiolhälfte weist Dimesna auch eine signifikant geringere Toxizität als Mesna auf.

[0035] Ferner penetrieren weder Dimesna noch Mesna die Zellmembranen von vielen Geweben effizient, mit Ausnahme der Nierenzellen, der GI-Traktzellen und möglicherweise der Knochenmarkszellen. Deshalb wechselwirken die Verbindungen mit der Formel (I) nicht sehr mit der cytotoxischen Wirkung der Platinkomplexe, obwohl Mesna die Platinkomplexe zu einem viel höheren Grad deaktiviert als Dimesna.

[0036] Dimesna und seine Disulfidanalogons und -derivate herrschen, insbesondere wenn sie oral verabreicht werden, im Blutstrom in ihrer stabileren, weniger reaktiven Disulfidform vor und inaktivieren deshalb nicht frühzeitig die antineoplastischen Mittel zu einem klinisch signifikanten Grad und es ist tatsächlich gezeigt worden, dass sie sogar die antineoplastische Aktivität von einigen Platinkomplexen steigern.

[0037] Da das Blutplasma leicht alkalisch ist ($\text{pH} \sim 7,3$), ist die stabilere Disulfidform die bevorzugte Spezies. Das Disulfid reagiert nicht leicht mit den terminalen Chloratomen in Cisplatin, noch mit der Cyclobutandicarboxylathälfte des Carboplatins. Dieses ermöglicht dem antineoplastischen Medikament seine beabsichtigte cytotoxische Wirkung auf die abgezielten Krebszellen auszuführen. Die postulierten und hypothetischen Wirkungsmechanismen für die Platinkomplexe werden durch die jüngste Literatur hindurch diskutiert.

[0038] Ferner sind Dimesna und viele seiner Analoga für die Verabreichung an den Patienten sehr sicher, auch in hohen Dosen. Tatsächlich ist IV Dimesna (4,000 mg/kg, verabreicht einmal pro Tag für fünf aufeinanderfolgende Tage, verursachte es keine Letalität in Ratten) weniger toxisch als oral verabreichtes gewöhnliche Tafelsalz ($\text{LD}_{50} = 3,750 \text{ mg/kg}$ in Ratten). Die Verbindungen mit der Formel I sind hoch wasserlöslich (bis zu 300 mg/ml), was die Erfordernis für spezielle Formulierungen mit organischen Lösungsmitteln oder Co-Lösungsmitteln umgeht und ermöglichen eine praktische und angenehme Verabreichung des protektiven Mittels als entweder ein parenteral oder oral verabreichtes Medikament.

[0039] Wie oben erwähnt, ist die berichtete, bevorzugte Struktur in der leicht alkalischen Umgebung des Blutplasmas Dimesna, während der azide pH dazu neigt die reduzierte Spezies, Mesna, zu begünstigen. Mesna ist auf Grund der Anwesenheit des freien terminalen Thiols reaktiver in Bezug auf die Substitution durch eine terminale Abgangsgruppe als Dimensa.

Der Stand der Technik involviert die Kombinationschemotherapie unter Verwendung von Dimesna

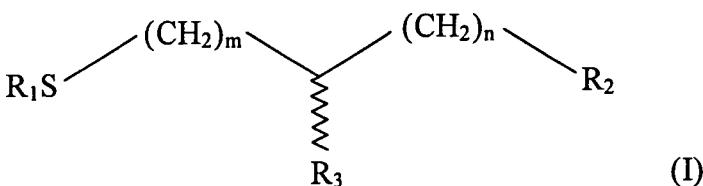
[0040] Der Inhaber dieser Anmeldung besitzt eine Anzahl zuvor angemeldeter Patentanmeldungen, sowohl in den Vereinigten Staaten als auch international, die sich auf die Verwendung und Formulierung von Dimesna mit verschiedenen Platinkomplexen beziehen.

[0041] Die älteren Patente und Patentanmeldungen des Inhabers identifizieren Dimesna und die Analogons davon und zum Teil die Analogons von Mesna als wirksame protektive Mittel für eine Verwendung mit Cisplatin und Carboplatin, wenn die an die Krebspatienten co-verabreicht werden. Die Dosierungsabläufe und -verfahren der Verabreichung mit Cisplatin und Carboplatin werden in diesen Referenzen und andererorts im Stand der Technik identifiziert. Die Verwendung von Mesna als ein protektives Mittel mit den Oxazaphosphorin anti-neoplastischen Mitteln Ifosfamide und Cyclophosphamid ist auch gut dokumentiert worden. Umgekehrt ist berichtet worden, dass Mesna für die Verwendung mit Cisplatin inkompatibel ist.

Zusammenfassung der Erfindung

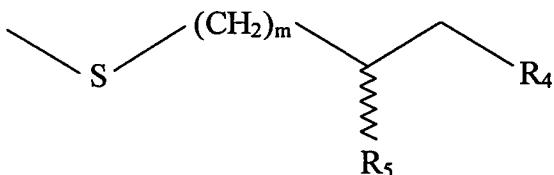
[0042] Diese Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Dimesna und den Analogons unter Derivaten davon mit der allgemeinen Formel (I) (nachstehend mit „die protektiven Verbindungen“ bezeichnet), um die Toxizität von Taxanen zu reduzieren, die an Patienten als eine Chemotherapie für Krebs verabreicht werden.

[0043] Die Erfindung stellt eine pharmazeutische Formulierung bereit, umfassend eine Lösung oder Suspension aus (i) einem Taxan; und ii) einer Verbindung der Formel:



wobei:

R_1 Wasserstoff, ein niederes Alkyl oder eine Gruppe der Formel



ist;

R_2 und R_4 jeweils individuell $\text{SO}_3^- \text{M}^+$, $\text{PO}_3^{2-}\text{M}_2^{2+}$ oder $\text{PO}_2\text{S}^{2-}\text{M}_2^{2+}$ sind;

R_3 und R_5 jeweils individuell Wasserstoff, Hydroxy oder Sulfhydryl sind;

m und n individuell 0, 1, 2, 3 oder 4 sind, unter der Voraussetzung, dass wenn m oder n 0 sind, R_3 Wasserstoff ist; und

M Wasserstoff oder ein Alklimetallion ist;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0044] Die Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung mit der Formel (I) wie oben definiert oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon in der Präparation für eine Formulierung zur Co-Verwendung mit einem Taxan in der Krebstherapie mittels separater Verabreichung oder Co-Verabreichung bereit.

[0045] In Anbetracht der Pharmakokinetiken sowie der physikalischen, chemischen und biochemischen protektiven Eigenschaften der protektiven Verbindungen und der erwiesenen Brauchbarkeit der protektiven Verbindungen mit mehreren, strukturell verschiedenen, antineoplastischen Mitteln, sind die Verbindungen mit der Formel (I) wirksam die Toxizität von antineoplastischen Mitteln zu reduzieren, die ähnliche toxische Metaboliten und/oder Aktivierungsmechanismen haben. Insbesondere sind die protektiven Verbindungen mit beinahe allen oben aufgelisteten Medikamenten brauchbar, auch wenn die Kombination des antineoplastischen Medikaments und des protektiven Mittels gleichzeitig oder separat verabreicht wird und ungeachtet dem Verabreichungsweg an den Patienten.

[0046] Wie unten beschrieben schließen die bevorzugten Verabreichungsverfahren sowohl die Co-Verabrei-

chung der protektiven Verbindung und der (des) gewünschten antineoplastischen Mittels) ein, als auch die separate Verbreichung davon. Der bevorzugte Verbreichungsweg für das antineoplastische Medikament wird der brauchbarste und praktischste Weg sein, besonders vorzugsweise durch eine intravenöse Injektion oder Infusion oder in einigen Fällen oral, während die Verabreichung der Verbindung mit der Formel (I) entweder oral oder parenteral sein kann, ungeachtet dem Verfahren für die Verabreichung des antineoplastischen Medikaments. Bevorzugte Dosen von jedem antineoplastischen Mittel und einer protektiven Verbindung sind auch unten dargelegt.

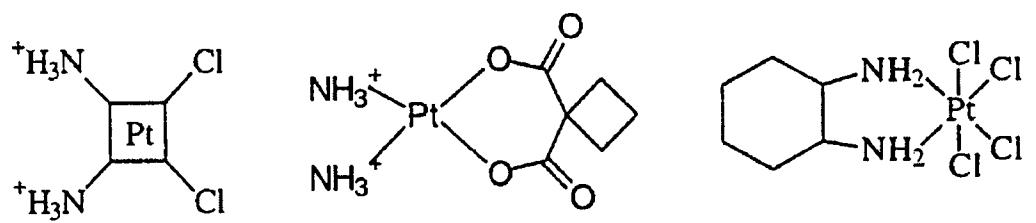
Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0047] Die bevorzugten Ausführungsformen, die hierin beschrieben sind, sind nicht gedacht vollständig zu sein oder den Bereich der Erfindung auf die konkreten offenbarten Formen zu beschränken. Sie sind ausgewählt und beschrieben, um die Prinzipien der Erfindung und ihrer Anwendung und praktischen Verwendung am besten zu erläutern, um anderen Fachleuten auf dem Gebiet zu ermöglichen ihre Lehren nachzuvollziehen.

[0048] Die primären Aufgaben jeder chemotherapeutischen Kur, die für die Behandlung von Krebspatienten verwendet wird, müssen notwendigerweise sein 1) den Patienten durch die Abtötung aller neoplastischer Zellen zu heilen; 2) eine Remission des Krebses zu induzieren, indem das Wachstum und die Ausbreitung des Neoplasmas gestoppt wird; 3) eine palliative Behandlung bereitzustellen, was die Lebensqualität für die Patienten verbessert, deren Neoplasmen nicht kontrolliert werden können; und 4) das oben Genannte mit dem kleinsten Risiko für die Gesamtgesundheit und Lebensqualität des Patienten zu erreichen.

[0049] Diese Erfindung bezieht sich auf Formulierungen und Verfahren zur Verwendung, die ausgelegt sind die oben genannten Ziele der Krebschemotherapie zu erreichen. Es ist gut bekannt, dass die Schwierigkeiten positive Ergebnisse mit vielen chemotherapeutischen Kuren zu erhalten die toxischen Nebenwirkungen involvieren, die mit beinahe allen derzeitig verwendeten antineoplastischen Medikamenten verbunden sind. Häufig muss die Dosierung der antineoplastischen Verbindung(en), die an den Patienten verabreicht wird, reduziert oder sogar ausgesetzt werden, um die toxischen Wirkungen des Medikaments auf die normalen, gesunden Zellen des Patienten zu reduzieren. Eine Dosiserniedrigung oder -aussetzung hat besonders deutlich einen direkten negativen Einfluss auf den Erfolg oder das Versagen der Behandlung.

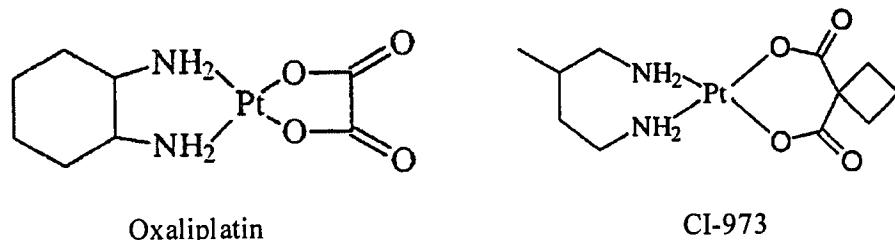
[0050] Strukturen von antineoplastischen Mitteln schließen die Folgenden ein:



Cisplatin

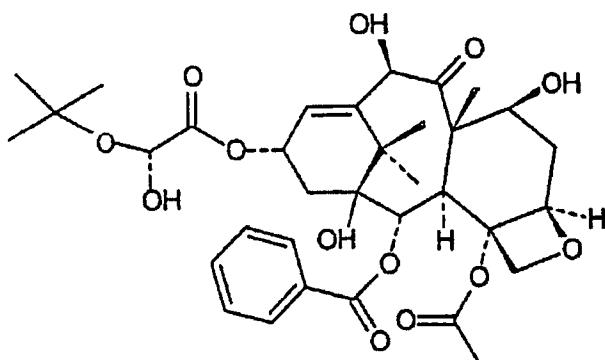
Carboplatin

Tetraplatin (Ormaplatin)

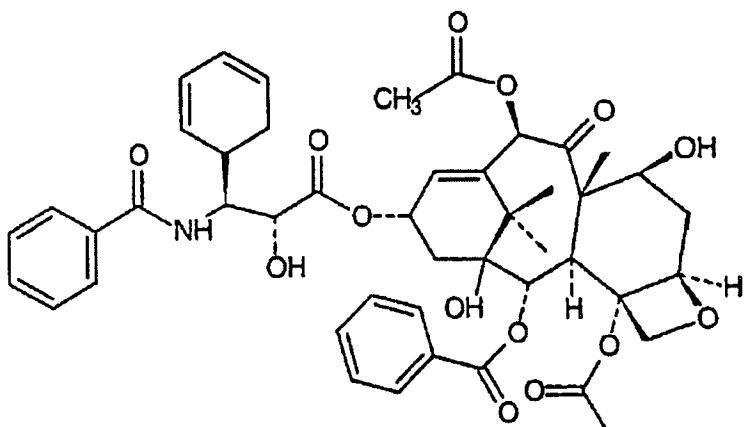


Oxaliplatin

CI-973



Taxotere



Taxol

[0051] Die Verbindungen mit der Formel (I) sind brauchbar die üblichen, bedeutenden Toxizitäten einer großen Anzahl antineoplastischer Medikamente zu reduzieren. Die Verbindungen mit der Formel (I) werden sich ohne Zweifel auch als brauchbar für die Reduktion der Toxizität anderer Medikamente erweisen, insbesondere von jenen Medikamenten, die ähnliche toxische Spezies bilden. Im Allgemeinen wird für die Verbindungen mit der Formel (I) postuliert, dass sie für die Reduktion der Toxizität von irgendeinem antineoplastischen Mittel brauchbar sind, das eine oder mehrere Hydroxy-, Aquo-, Aziridinium- oder andere Hälften einschließt, die durch ein starkes Nukleophil in vivo substituiert werden können.

[0052] Die Formulierungen von Taxan und den Verbindungen der Formel (I) sind bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung. In dieser Ausführungsform können das Taxan und die Verbindung mit der Formel (I) in einer einzigen Lösung, Suspension oder anderen dosierbaren Formen kombiniert werden und für die spätere

Verabreichung an den Patienten verpackt werden.

[0053] Eine zweite Ausführungsform dieser Erfindung bezieht sich auf die Formulierung der Verbindung mit der Formel (I) mit einem geeigneten Lösungsmittel (parenterale Formulierungen) oder als das reine Medikament oder mit einem Träger formuliert (orale Formulierungen). Das Taxan wird in eine separate Formulierung verpackt, die von der Formel (I)-Formulierung verschieden ist, wobei die zwei Formulierungen geeignet sind, dass sie rekonstituiert und an den Patienten zum selben Zeitpunkt wie das Taxan verabreicht werden. Die Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindung mit der Formel (I) in allen Ausführungsformen dient dazu, die unerwünschte Toxizität von Taxan zu reduzieren.

[0054] Eine dritte Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf die Verabreichung einer Verbindung mit der Formel (I) separat von dem Taxan. Die Verabreichung der Verbindung mit der Formel (I) wird vor der Verabreichung des Taxans ausgeführt, um die unerwünschte Toxizität des Taxans zu reduzieren.

[0055] Eine vierte Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf die Verabreichung der Verbindung mit der Formel (I) nach der Verabreichung des Taxans, um die Toxizität des Taxans zu reduzieren.

[0056] Eine fünfte Ausführungsform der Erfindung bezieht sich auf die unterbrochene Verabreichung der Verbindungen mit der Formel (I) nach der Verabreichung des Taxans. Dieser Verabreichungsweg kann mit irgendeinem der anderen dargelegten Abläufe für die anfängliche Verabreichung mit der Verbindung mit der Formel (I) kombiniert werden.

[0057] In allen Ausführungsformen wird der Begriff „wirksame Menge“ als ein medizinischer Fachbegriff verstanden, dass heißt der Dosierungsablauf und der Verabreichungsweg des Medikaments, das den besten therapeutischen Wert und die beste Annehmlichkeit für den Patienten hat. In Bezug auf die Taxane und die Reduktion der Toxizität durch die Verabreichung von Verbindungen mit der Formel (I) ist die „wirksame Menge“ der Verbindung mit der Formel (I) als die Medikamentenmenge definiert, die die Manifestation der toxischen Nebenwirkungen des Taxans reduziert. In den meisten Fällen wird der Bereich der wirksamen Menge durch den klinischen Onkologen abgeschätzt, wobei der Dosierungsablauf, die pharmakokinetischen Eigenschaften und das Gewicht und der Körperoberflächenbereich des Patienten verwendet werden und die Dosis und das Timing so eingestellt werden, dass die Spitzenkonzentrationen des protektiven Mittels und die Spitzenkonzentration der toxischen Taxanspezies den größten Überlappungsbereich haben.

[0058] Folglich wird das Timing der Verabreichung von der Verbindung mit der Formel (I) in Bezug auf das Timing der Verabreichung des Taxans entsprechend der Dosis, dem Ablauf, dem Verabreichungsweg und den individuellen Pharmakokinetiken des Taxans, welches verwendet wird, variieren. Die am meisten gewünschten Dosisverhältnisse, Timings und Gesamt Mengen des verabreichten Medikaments werden von dem Taxantyp, der verabreicht wird, den Toxizitäten, die mit diesem Mittel verbunden sind, dem Gesamtzustand des Patienten und der Empfänglichkeit des Patienten für die Taxannebenwirkungen, der Effizienz der Verbindung mit der Formel (I) in Bezug auf die Detoxifikation des Taxans und anderen Faktoren abhängen.

[0059] Die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung mit der Formel (I) reduziert die Toxizität von dem (den) Taxan(en). Die Dosis und das Timing der Verabreichung von den Verbindungen mit der Formel (I) ist immer so ausgelegt die Sicherheit des Patienten über den Verlauf der chemotherapeutischen Kur hinweg zu maximieren. Die Effektivität der Verbindung mit der Formel (I) die Aufgabe der Toxizitätsreduktion und der Patientensicherheit zu erfüllen wird zum Teil von den Dosierungsabläufen abhängen und einige typische Abläufe und Dosisverhältnisse werden für jedes antineoplastische Mittel und jede Klasse eines antineoplastischen Mittels, mit welchem die Verbindungen mit der Formel (I) verabreicht werden kann, beschrieben.

Co-Formulierung von Taxan und Verbindungen mit der Formel (I)

[0060] Die erste Ausführungsform der Erfindung involviert die Kombination von Taxan mit der Verbindung der Formel (I) in derselben pharmazeutischen Formulierung. Der Hauptvorteil für eine Co-Formulierung des Taxans und der Verbindung mit der Formel (I) ist die Einfachheit und Annehmlichkeit der Rekonstitution durch den Apotheker und der Krankenschwester und die einfache Verabreichung an den Patienten. Die Nachteile schließen das Potential frühzeitiger Reaktionen der Verbindung mit der Formel (I) und dem Taxan ein, was zu einer frühzeitigen Inaktivierung des Taxans und zum Fehlschlag führen kann, eine Toxizitätsreduktion auf Grund von verschiedenen Medikamentencycluszeiten im Körper zu erreichen. Wenn die Möglichkeit einer frühzeitigen Taxaninaktivierung die Sorge ist, dann sollten die zwei Verbindungen separat für die Verabreichung an den Patienten formuliert werden.

[0061] Ein typisches Beispiel für Sicherheitsmaßnahmen, die verwendet werden, um eine frühzeitige Reaktion der Formulierungsbestandteile zu verhindern, ist aus dem Stand der Technik entnommen und involviert die Kombination von Cisplatin und Dimesna. Um die Entfernung der Chlorgruppen zu Gunsten der Disulfid- oder Sulfhydrylhälften von der Verbindung mit der Formel (I) zu verhindern, wird die Formulierung mit zusätzlichen Chloridionen versetzt wie sie in einer 0,9% Natriumchloridlösung gefunden werden. Andere Beispiele für Sicherheitsmaßnahmen die Integrität der Formulierung zu schützen werden für Fachleute offensichtlich sein.

[0062] Eine Co-Formulierung der Verbindung mit der Formel (I) und dem Taxan kann irgendeine von verschie-

denen Formen annehmen, abhängig von dem beabsichtigten Verabreichungsweg der Formulierung. Für die Zwecke dieser Erfindung werden parenterale, topikale und orale Formulierungen beschrieben werden.

[0063] In einer typischen parenteralen Formulierung müssen die zwei Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittelverabreichungsvehikel gelöst oder suspendiert werden. Pharmazeutisch akzeptable Lösungsmittel sind im Stand der Technik gut bekannt und bei der Ermittlung der Löslichkeit der Verbindung mit der Formel (I) und dem Taxan in verschiedenen pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmitteln kann ein Formulationsexperte die maximale Konzentration von beiden Verbindungen in einer bevorzugten Formulierung bestimmen. Es können ein oder mehrere Co-Lösungsmittel falls nötig verwendet werden, um eine vollständige Lösung der Verbindungen sicherzustellen, falls die gewünschte Verabreichungsform eine Lösung ist. Es können Exzipienten zu der Lösung oder Suspension zugegeben werden, um für eine pharmazeutische Eleganz der Formulierung zu sorgen.

[0064] Das am meisten bevorzugte Lösungsmittel in vielen Formulierungen ist auf Grund seines relativen Mangels an einer Toxizität und der einfachen Verabreichung Wasser. Da die Löslichkeit der meisten Verbindungen mit der Formel (I) wenigstens 300 mg/ml ist, wird die Löslichkeit des Taxans die Brauchbarkeit von Wasser als primäres Lösungsmittel bestimmen. Wenn die gewünschte Dosis des Taxans und der Verbindung mit der Formel (I) vollständig in Wasser gelöst werden kann wie im Fall vielen antineoplastischen Mitteln, die als Salze der freien Base verabreicht werden, sowie viele Alkylierungsmittel, Platinkomplexe, Nukleoside, Purine und andere, dann wird Wasser das bevorzugte Lösungsmittel sein. Wie oben erwähnt muss jede Möglichkeit einer frühzeitigen Reaktion der Formulierungsingredienzen abgesichert werden. Wenn die Verabreichung einer Suspension bevorzugt wird, ist die Löslichkeit der Verbindungen in dem Lösungsmittel(n) wichtig, aber nicht so entscheidend wie die Löslichkeit, wenn eine Lösung verabreicht wird.

[0065] Im Fall, dass eine orale Formulierung gewünscht wird, ist ein geeigneter Träger nötig. Bevorzugte Formen von oralen Verabreichungsvehikeln schließen gefüllten Kapseln, Pillen, Caplets, orale Lösungen oder Suspensionen, Tabletten und andere übliche orale Dosierungsformen ein. Die gefüllte Kapseln können entweder eine Lösung oder Suspension der Verbindung mit der Formel (I) mit oder ohne dem antineoplastischen Mittel enthalten. Die oben beschriebene Offenbarung in Bezug auf die Löslichkeit und die Wahl der Lösungsmittel in parenteralen Formulierungen, gilt auch für die oralen Formulierungen.

[0066] Im Fall von topikalen Formulierungen schließen die bevorzugten Formen Lotionen, Crems, Lösungen, Suspensionen oder andere Formen ein, die topikal angewendet werden können. Obwohl nur Fluorharnstoff (5-FU) derzeitig in den Vereinigten Staaten für die Verwendung als ein topikal angewendetes antineoplastisches Mittel zugelassen ist, würden wahrscheinlich bestimmte antineoplastische Mittel und eine Verbindung mit der Formel (I) gegen einige Hautkrebs nützlich sein.

[0067] Die bevorzugte Dosis von vielen antineoplastischen Mitteln ist eine Variable und basiert auf dem Typ des Tumors, anderen Medikamenten, die in die therapeutische Kur eingeschlossen sind, der Körpergröße, dem Gewicht, dem Alter und in einigen Fällen dem Geschlecht des Patienten. Da die Wirksamkeit von Verbindungen mit der Formel (I) in einer gewissen Abhängigkeit zu den verabreichten Mengen von beiden Verbindungen steht, werden die bevorzugten Formulierungen als Gewicht-Gewicht (w/w)-Verhältnisse der Verbindung mit der Formel (I) und dem Taxan beschrieben. Es werden auch bevorzugte Lösungsmittel für jede Formulierung beschrieben.

Tabelle 2

Medikament	Weg	w/w-Verhältnis (Medikament:Formel I)
Docetaxel	parenteral	1:5 - 1:4000
Paclitaxel	parenteral	1:4 - 1:4000

[0068] Die Tabelle 2 stellt das bevorzugte Spektrum für die Dosisverhältnisse von der Verbindung mit der Formel (I) mit einer Auswahl antineoplastischer Mittel dar. Das am meisten bevorzugte Dosisverhältnis wird abhängig von einer Anzahl an Faktoren in jedem Fall variieren, wobei die prinzipielle Aufgabe die Sicherheit des Patienten ist.

[0069] Es werden auch Schritte unternommen die Integrität der Formulierung zu bewahren, um die frühzeitige Reaktion der Verbindung mit der Formel (I) mit dem antineoplastischen Mittel zu verhindern. Wenn die Gefahr besteht, dass die Verbindungen in der Formulierung reagieren, ungeachtet der vorgenommen Sicherheitsvorkehrungen, dann werden sie für die Verabreichung separat formuliert.

Formulierungen der Verbindungen mit der Formel (I)

[0070] Die Verbindungen mit der Formel (I) können für die Verabreichung getrennt von der Verabreichung des Taxans formuliert werden. Das bevorzugte Lösungsmittel für die Herstellung parenteraler Formulierungen der

Verbindungen mit der Formel (I) ist Wasser. Die oralen Formulierungen verwenden auch Wasser als das bevorzugte primäre Lösungsmittel, wenn irgendein Lösungsmittel verwendet wird.

[0071] Die Konzentration der Verbindung mit der Formel (I) in irgendeiner gegebenen parenteralen Formulierung wird durch die gewünschte Endform bestimmt. Wenn die Endform eine Lösung ist, dann ist die obere Grenze für die Konzentration der Verbindung mit der Formel (I) ihre maximale Löslichkeit in dem Lösungsmittel oder den ausgewählten Lösungsmitteln. Wenn die Endform eine Suspension ist, kann die Konzentration höher sein.

[0072] Für orale Dosierungsformen ist die Gesamtmenge der Verbindung mit der Formel (I), die in der Dosierung vorhanden ist, vorzugsweise eine Menge, die es ermöglicht eine empfohlene Dosis angenehm zu verabreichen. Der primäre Faktor bei der Bestimmung der Menge an der Verbindung mit der Formel (I), die in oralen Dosen enthalten ist, ist die benötigte Größe des Verabreichungsvehikels.

[0073] Alle parenteralen und oralen Formulierungen der Verbindungen mit der Formel (I) sind so ausgelegt, dass sie an einen Patienten entsprechend den Verfahren, die durch diese Erfindung gelehrt werden, verabreicht werden. Allgemeine Beispiele für parenterale und orale Formulierungen der Verbindungen mit der Formel (I) sind unten dargestellt. Die am meisten bevorzugten Verbindungen mit der Formel (I) sind Dimensa, das Diphosphonatanalogon von Dimesna (Dimephos), das Heterodimer von Mesna, wobei R² Sulfonat und R⁴ Phosphonat (Mesnaphos) ist, S-Methyl-Mesna und jene Analogons, bei denen einer von oder sowohl R³ als auch R⁵ Hydroxy sind und m und n wenigstens 1 sind (Hydroxymesna). Alle dieser am meisten bevorzugten Verbindungen haben in Wasser eine Löslichkeit von wenigstens 200 mg/ml, wobei die Hydroxyderivate die höchsten Löslichkeiten in Wasser haben.

[0074] Die Formulierungen der Verbindungen mit der Formel (I) können auch pharmazeutisch akzeptable Exzipienten, Träger und/oder Verdünnungsmittel einschließen. Die Zusammensetzung und Menge von jedem zusätzlichen Material in der Formulierung wird von dem gewünschten Verabreichungsweg, der Verabreichungsgeschwindigkeit, dem Timing für die Medikamentenverabreichung nach der Verabreichung der Formulierung, der gewünschten Endkonzentration und anderen Faktoren abhängen. Ein bevorzugter Exzipient, der in viele Formulierungen eingeschlossen sein wird, ist eine pH-Einstellverbindung, die typischerweise entweder eine pharmazeutisch akzeptable Säure oder Base ist. Die am meisten bevorzugten Formulierungen der Verbindungen mit der Formel (I) sind in den spezifischen Beispielen, unten, dargestellt.

Verwendung der Verbindungen mit der Formel (I), um die Toxizität zu reduzieren

[0075] Diese Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung der Verbindungen mit der Formel (I), um die unerwünschten toxischen Nebenwirkungen von Taxanen zu reduzieren. Die meisten unerwünschten toxischen Wirkungen der Taxane sind unten beschrieben.

[0076] Es gibt mehrere variierende Mechanismen, die unten beschrieben sind, durch welche die meisten Taxane sowohl die gewünschten cytotoxischen als auch die unerwünschten toxischen Wirkungen auf normale gesunde Zellen ausüben. Die Verabreichung einer Verbindung mit der Formel (I) in Verbindung mit einem dieser Taxane dient dazu, die toxischen Nebenwirkungen, die mit dem Taxan assoziiert sind, zu reduzieren und in einigen Fällen sie zu eliminieren. Auch auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen mit der Formel (I) wird die Reduktion der unerwünschten Toxizität nicht von einer ähnlichen Aktivitätsabnahme des Taxans gegenüber den abgezielten neoplastischen Zellen begleitet.

[0077] Um eine maximale Wirkung sicherzustellen, sollte die Verbindung mit der Formel (I) so verabreicht werden, dass eine geeignete Konzentration der Verbindung mit der Formel (I) im Körper vorhanden ist, um mit dem Taxan und den Metaboliten davon zu reagieren. Das bevorzugte Timing der Dosierung der Verbindung mit der Formel (I) wird von den pharmakologischen Eigenschaften des jeweiligen Taxans abhängen und im Allgemeinen von etwa einer Minute vor der Verabreichung des antineoplastischen Mittels bis etwa eine Stunde vor dieser Verabreichung sein. Der am meisten bevorzugte anfängliche Verabreichungsweg der Verbindung mit der Formel (I) derzeit ist durch einen einzelnen IV-Push, der zwischen fünfzehn und dreißig Minuten vor dem Beginn der Taxanverabreichung verabreicht wird.

[0078] Die bevorzugten Verabreichungsverhältnisse sind in der Tabelle 1 oben dargestellt. Diese Verhältnisse sind für alle anfänglichen Verabreichungswege der Verbindung mit der Formel (I) und dem Taxan anwendbar, auch wenn die beiden simultan oder schrittweise und auch wenn die beiden in derselben oder in separaten Formulierungen verabreicht werden.

[0079] In den Fällen, in welchen der Toxizitätsreduktionsmechanismus der Wirkung bekannt oder postuliert ist, wird für die Verbindungen mit der Formel (I) postuliert, dass sie die unerwünschte Nebenwirkungstoxizität des Taxans durch die Verdrängung der terminalen Abgangsgruppen davon reduzieren. Insbesondere schließen empfängliche Abgangsgruppen jene Gruppen ein, die durch ein moderates oder starkes Nukleophil Gegegenstand einer Verdrängung sind und in den Verbindungen mit der Formel (I) durch die Sulfhydryl (und zu einem geringeren Ausmaß die Disulfid)-Hälften repräsentiert sind.

[0080] Die Abgangsgruppen sind in vielen Fällen Hydroxyhälften, Aquohälften, Aziridiumionen und andere

verdrängbare Hälften des freien Radikaltyps. In vielen Fällen hat der Taxanmetabolit, der diese freien Hälften enthält, wenig oder keine antineoplastische Wirkung, manifestiert aber die unerwünschten toxischen Nebenwirkungen für gesunde Zellen. Die Verdrängung der terminalen Abgangsgruppe in solchen Fällen durch das Sulphydryl oder Disulfid der Verbindung mit der Formel (I) generiert eine nichttoxische Thioetherhälfe, eine, die schnell aus dem Körper eliminiert wird.

[0081] Eine weitere Ausführungsform involviert die Verabreichung der Verbindungen mit der Formel (I) zu unterbrochenen Zeitpunkten nach der Verabreichung des Taxans. Dieser Typ der Verabreichung war besonders wirksam, wenn das Taxan eine verlängerte und/oder eine multiphasische Halbwertszeit hat. Da die Verbindungen mit der Formel (I) schnell aus dem Körper eliminiert werden ($t_{1/2} < 90$ Minuten), kann die Verabreichung der Verbindung mit der Formel (I) in vorbestimmten Intervallen im Anschluss an die Taxanverabreichung einen Langzeitschutz gegen später auftretende Nebenwirkungen bereitstellen. Dieser verlängerte Schutz kann besonders in den Fällen der Taxane und anderer Mitteln vorteilhaft sein, die im Körper in nennenswerten Mengen für ausgedehnte Perioden verbleiben (zum Beispiel $t_{1/2} > 24$ Stunden).

[0082] Eine Kombinationschemotherapie, bei der zwei oder mehrere antineoplastische Mittel simultan oder beinahe simultan verabreicht werden, stellt besondere Aspekte bei der Verabreichung der Verbindungen mit der Formel (I) dar. Auf Grund der extrem geringen Toxizität der Verbindungen mit der Formel (I) können große Dosen, die häufig 10 Gramm oder mehr übersteigen, an den Patienten als eine einzelne Dosis verabreicht werden. Für die Reduktion der Nebenwirkungen durch die Kombination antineoplastischer Mittel wird postuliert, dass sie von den Pharmakokinetiken der individuellen Mittel und der elektrophilen Affinität der verdrängbaren Abgangsgruppen von jedem Mittel abhängen.

[0083] Der kritischste Faktor einer wirksame Dosis der Verbindung mit der Formel (I) an den Patienten zu verabreichen ist die Maximierung der Spitzenplasmakonzentration des protektiven Mittels mit der Spitzenplasma-konzentration der toxischen Spezies des antineoplastischen Mittels. Die Kurve ist eigentlich ein Graph der Zeit gegen die Konzentration, der die Konzentration des aktiven Medikaments im Blutstrom als eine Funktion der Zeit darstellt. Ein typisches Beispiel für eine bevorzugte Konzentrationskurve, bei der die Spitzenkonzentrationen der Verbindung mit der Formel (I) und der toxischen Spezies des antineoplastischen Mittels überlappen, ist in Tabelle 3, unten, illustriert. Ein Beispiel für eine nicht bevorzugte Spitzenkonzentrationskurve ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

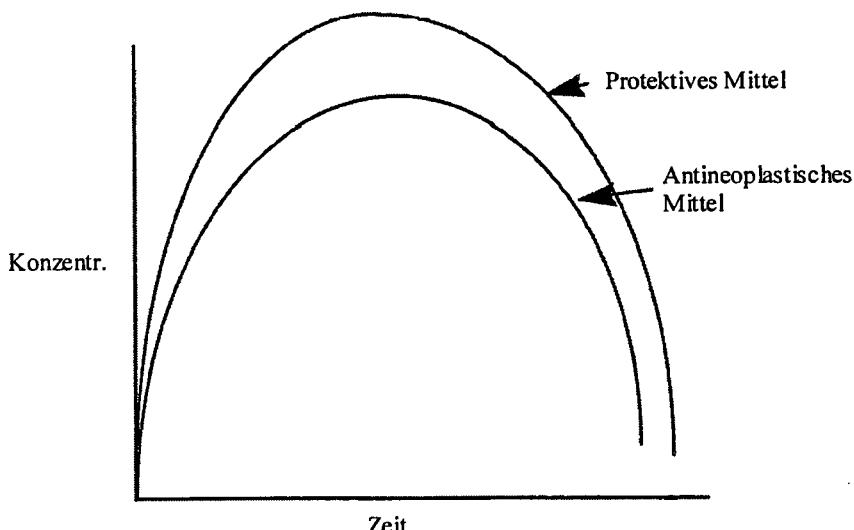
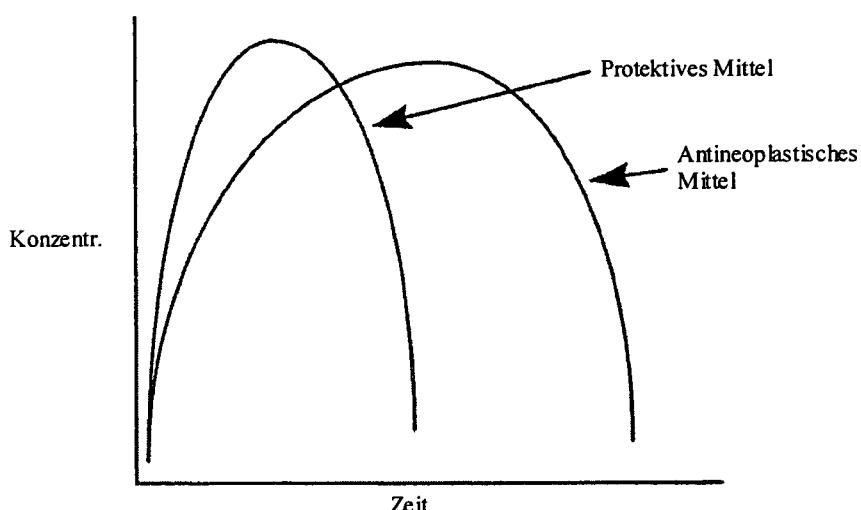


Tabelle 4



[0084] Typische Zeit/Konzentrationskurven sind für jedes kommerzielle und viele andere antineoplastische Medikamente erstellt worden, so dass Abschätzungen für die wirksame Menge und das Timing der Verabreichung von jedem Mittel gemacht werden können. Diese Forschung ermöglicht klinischen Onkologen bessere Therapieabläufe für individuelle Patienten zu bestimmen. Insbesondere in der Kombinationschemotherapie ist es oft wünschenswert Mittel auszuwählen, die verschiedene Zeit/Konzentrationskurven haben, um sicherzustellen, dass die maximale Wirkung von jedem Mittel erreicht wird und um dementsprechend das Risiko einer kumulativen Medikamententoxizität zu reduzieren. Der akzeptierte therapeutische Wert eines Medikaments im Bereich der Onkologie ist als der Bereich unter der Kurve (AUC für Englisch area under curve) bezeichnet, der sich auf die Fläche unter der Kurve bezieht. Ist die Fläche unter der Kurve größer, dann wird dies vom pharmakokinetischen Standpunkt aus mit einem größeren therapeutischen Wert gleichgesetzt.

[0085] Die Aufgabe bei der Verabreichung der Verbindungen mit der Formel (I) an den Patienten ist es, so genau wie möglich die Spitzenkonzentrationen der toxischen Spezies der (des) antineoplastischen Mittels und der Verbindungen mit der Formel (I) zu abzustimmen. Durch eine genaue Abstimmung der Spitzenkonzentrationen des antineoplastischen Mittels und der Verbindung mit der Formel (I) kann die maximale Detoxifikation erlangt werden. Da die Pharmakokinetiken aller kommerziell erhältlichen antineoplastischen Mittel bekannt sind oder vorhersagbare Werte darstellen, kann der klinische Onkologe das Timing und die Dosierung der Verbindung mit der Formel (I) zurechtschneiden, um ein optimales Ergebnis zu erzielen.

[0086] Das Dosisverhältnis ist auch ein wichtiger Faktor für den Onkologen die wirksame Menge der Verbin-

dung mit der Formel (I) bei der Verabreichung abzuschätzen. Die Dosisverhältnisse, die oben in Tabelle 2 dargestellt sind, sind beabsichtigt Richtlinien für den praktizierenden Arzt darzustellen, wobei die tatsächlichen Dosisverhältnisse und Dosismengen auf eine Fall-zu Fall-Basis während dem Fortschritt der Patientenbehandlung gestellt sind.

[0087] Individuelle Behandlungskuren werden häufig, obwohl sie am Anfang der beschriebenen Dosierungstimmings und -mengen folgen, häufig durch den Onkologen angepasst, um die besten therapeutischen Ergebnisse mit gleichzeitig einem geringen Risiko auf Grund der toxischen Nebenwirkungen des antineoplastischen Mittels zu erzielen. In vielen Fällen kann eine Dosisreduzierung des antineoplastischen Mittels durch eine Veränderung des Timings und/oder durch eine Erhöhung der Dosierung des protektiven Mittels vermieden werden. Indem dem Patienten ermöglicht wird weiterhin eine hohe therapeutische Dosis des antineoplastischen Mittels zu erhalten, ist die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung erhöht.

Spezifische Beispiele

[0088] Die folgenden Beispiele dienen nur Vergleichszwecken.

Beispiel 1

Herstellung von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat

[0089] 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat wird durch die Oxidierung von 2-Mercaptoethansulfonat in Wasser mit einer äquimolaren Menge an Jod hergestellt, wie zuvor von Lamaire und Reiger berichtet worden ist (Lamaire und Reiger, J. Org. Chem., 26, 1330–1, 1961).

Beispiel 2

Stabilität von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat

[0090] Die Stabilität von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat bei Raumtemperatur wurde in dem pH-Bereich von 1,5 bis 9,0 bestimmt. Es wurde herausgefunden, dass 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat, wie es durch das oben beschriebene Verfahren hergestellt, in dem pH-Bereich von 1,5 bis 9,0 sehr stabil war.

[0091] Die folgenden Experimente wurden durchgeführt, um die Stabilität von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat in aziden und basischen wässrigen Medien zu bestimmen. In einem typischen Experiment wurden 50 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat (wie unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens hergestellt) in 1 ml Wasser gelöst und der pH auf 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0 und 6,0 durch die Zugabe von 1 N Salzsäure in Wasser eingestellt oder der pH wurde auf 8,0 und 9,0 durch die Zugabe von 1 N Natriumhydroxid in Wasser eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Wasser bei reduziertem Druck entfernt, in Spektralqualität D₂O gelöst und das Protonen-NMR-Spektrum aufgenommen. Es wurde ein Peak auf den NMR-Spektren beobachtet, der dem Ausgangsmaterial entsprach; es wurden keine weiteren Peaks beobachtet.

[0092] Die Stabilität von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat bei pH 1,5 wurde ferner durch das Erhitzen der Reaktionsmischung für 10 Minuten auf 100 Grad Celsius untersucht. Es wurde keine Veränderung in dem Protonen-Spektrum durch das Erhitzen von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat (pH 1,5) beobachtet. Diese Daten zeigen an, dass 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat in wässrigen Lösungen bei pH-Werten von 1,5–9,0 stabil ist.

Beispiel 3

Verfahren #1 zur Herstellung einer sterilen Lösung, die Cisplatin und 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat enthält

[0093] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um ein Verfahren zur Herstellung einer sterilen Lösung im Detail zu beschreiben, die Cisplatin und Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat enthält. Zum Zwecke dieses Beispiels werden Cisplatin und Cisdiammin dichlorplatin austauschbar verwendet. Zum Zwecke dieses Beispiels ist „etwa“ so definiert, dass es einen Bereich von plusminus 1% einzuschließen.

[0094] Schritt 1. Es wird U.S.P. Qualität Natriumchlorid (NaCl; bezogen von VWR Scientific) wird in sterilem, injzierbarem Wasser mit einer Endkonzentration von 0,9% NaCl bezogen auf das Gewicht von Wasser gelöst. Es wird eine geeignete Menge reine Salzsäure (HCl, 99,999%; bezogen von Aldrich Chemical Company) zu der sterilen, injzierbaren 0,9% Natriumchloridlösung zugegeben, um einen End-pH im Bereich von etwa 2,0 bis 6,0 zu erhalten.

[0095] Schritt 2. Ein Gewichtanteil reines Cisplatin (99,999%, bezogen von Aldrich Chemical Company) wird zu der Mischung aus Schritt 1 zugegeben. Das Cisplatin wird unter Schütteln (1500 – 2500 rpm) vollständig bei

Raumtemperatur für etwa 60 bis 90 Minuten gelöst.

[0096] Schritt 3. Dann werden 15 Gewichtsanteile Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat (hergestellt wie in Beispiel 1 oben) zu der Mischung aus Schritt 2 zugegeben. Diese Mischung wird bis zu vollständigen Lösung geschüttelt und der End-pH durch die Zugabe von reiner Salzsäure (99,999%, bezogen von Aldrich Chemical Company) auf einen pH eingestellt, der im Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 liegt.

[0097] Schritt 4. Die Lösung aus Schritt 3 wird mittels einem sterilen 0,22 Mikron Filter filtersterilisiert (erhalten von VWR Scientific).

[0098] Schritt 5. Die sterile Lösung aus Schritt 4 wird in sterilen Injektionsampullen aufbewahrt, wobei jede Ampulle etwa 0,9 mg Cisplatin und 14,3 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat pro ml Injektionslösung enthält.

Beispiel 4

Verfahren #2 zur Herstellung einer sterilen Lösung, die Cisplatin und 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat enthält

[0099] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer sterilen Lösung im Detail zu beschreiben, die Cisplatin und Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat enthält. Zum Zwecke dieses Beispiels werden Cisplatin und Cisdiamminchlorplatin austauschbar verwendet. Zum Zwecke dieses Beispiels ist „etwa“ so definiert, dass es einen Bereich von plusminus 1% einzuschließen.

[0100] Schritt 1. Es wird U.S.P. Qualität Natriumchlorid (NaCl; bezogen von VWR Scientific) in sterilem, injzierbarem Wasser mit einer Endkonzentration von 0,9% NaCl bezogen auf das Gewicht von Wasser gelöst.

[0101] Schritt 2. Es wird Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat (hergestellt wie in Beispiel 1 oben; fünfzehn (15) Gewichtsanteile) zu der sterilen, injzierbaren 0,9% NaCl-Lösung aus Schritt 1 zugegeben. Das 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat wird durch Schütteln (1500 – 2500 rpm) bei Raumtemperatur vollständig gelöst. Dies sollte bei Raumtemperatur etwa 5– 10 Minuten dauern. Der pH der 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat-Lösung wird durch die Zugabe von reiner (99,999% Reinheit) Salzsäure auf einen pH eingestellt, der im Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 liegt.

[0102] Schritt 3. Es wird reines (99,999% Reinheit) Cisplatin (1 Gewichtsanteil) zu der Lösung aus Schritt 2 zugegeben. Diese Mischung wird bis zu vollständigen Lösung geschüttelt und der End-pH durch die Zugabe von reiner (99,999% Reinheit) Salzsäure auf einen pH eingestellt, der im Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 liegt.

[0103] Schritt 4. Die Lösung aus Schritt 3 wird durch einen sterilen 0,22 Mikron Filter filtersterilisiert (erhalten von VWR Scientific).

[0104] Schritt 5. Die sterile Lösung aus Schritt 4 wird in sterilen Injektionsfläschchen aufbewahrt, wobei jedes Fläschchen etwa 1,0 mg Cisplatin und 14,3 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat pro ml Injektionslösung enthält.

Beispiel 5

Verfahren #3 zur Herstellung einer sterilen Lösung, die Cisplatin und 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat enthält

[0105] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer sterilen Lösung im Detail zu beschreiben, die Cisplatin und Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat enthält. Zum Zwecke dieses Beispiels werden Cisplatin und Cisdiamminchlorplatin austauschbar verwendet. Zum Zwecke dieses Beispiels ist „etwa“ so definiert, dass es einen Bereich von plusminus 1% einzuschließen.

[0106] Schritt 1. Es wird eine geeignete Menge reines Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat (hergestellt wie in Beispiel 1) in sterilem, injzierbarem Wasser mit einer Konzentration von 15,0 mg/ml gelöst.

[0107] Schritt 2. Es werden U.S.P. Qualität Natriumchloridkristalle (NaCl; bezogen von VWR Scientific) zu der Lösung aus Schritt 1 zugegeben, so dass die Endkonzentration von NaCl 0,9% bezogen auf das Gewicht von Wasser ist.

[0108] Schritt 3. Der pH der 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – NaCl-Lösung aus Schritt 2 wird durch die Zugabe von reiner (99,999% Reinheit) Salzsäure (bezogen von Aldrich Chemical Company) auf einen Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 eingestellt.

[0109] Schritt 4. Es wird eine Menge reines (99,999% Reinheit) Cisplatin zu der Lösung aus Schritt 3 zugegeben, so dass die Endkonzentration etwa 1,0 mg/ml Cisplatin ist.

[0110] Schritt 5. Die Lösung aus Schritt 4 wird durch einen sterilen 0,22 Mikron Filter filtersterilisiert.

[0111] Schritt 6. Die sterile Lösung aus Schritt 5 wird in sterilen Injektionsfläschchen aufbewahrt, wobei jedes Fläschchen etwa 1,0 mg Cisplatin und 14,3 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat pro ml Injektionslösung enthält.

Beispiel 6

Verfahren #4 zur Herstellung einer sterilen Lösung, die Cisplatin und 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat enthält

[0112] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer sterilen Lösung im Detail zu beschreiben, die Cisplatin und Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat enthält. Zum Zwecke dieses Beispiels werden Cisplatin und Cisdiammincinnchlorplatin austauschbar verwendet. Zum Zwecke dieses Beispiels ist „etwa“ so definiert, dass es einen Bereich von plusminus 1% einzuschließen.

[0113] Schritt 1. Es wird U.S.P. Qualität Natriumchlorid (NaCl; bezogen von VWR Scientific) in sterilem, injizierbarem Wasser mit einer Endkonzentration von 0,9% NaCl bezogen auf das Gewicht von Wasser gelöst.

[0114] Schritt 2. Der pH dieser NaCl-Lösung wird durch die Zugabe von 99,999% reiner Salzsäure (bezogen von Aldrich Chemical Company) auf etwa 2,0 bis 6,0 gebracht.

[0115] Schritt 3. Es wird eine geeignete Menge reines (99,999% Reinheit) Cisplatin (bezogen von Aldrich Chemical Company) zu der Lösung zugegeben, die aus Schritt 2 erhalten wurde, und unter Schütteln (1500 – 2500 rpm) für etwa 60 bis 90 Minuten bei Raumtemperatur vollständig gelöst.

[0116] Schritt 4. Dann werden 30 Gewichtsanteile Dinatrium-2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat (hergestellt wie in Beispiel 1) zu der Lösung aus Schritt 3 zugegeben. Die 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – Cisplatinmischung wird bei Raumtemperatur unter Schütteln vollständig gelöst.

[0117] Schritt 5. Der pH der 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – Cisplatinlösung wird durch die Zugabe von reiner (99,999% Reinheit) Salzsäure (bezogen von Aldrich Chemical Company) auf einen End-pH im Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 eingestellt.

[0118] Schritt 6. Die Lösung aus Schritt 5 wird durch einen sterilen 0,22 Mikron Filter filtersterilisiert (erhalten von VWR Scientific).

[0119] Schritt 7. Die sterile Lösung aus Schritt 4 wird in sterilen Injektionsfläschchen aufbewahrt, wobei jedes Fläschchen etwa 0,5 mg Cisplatin und 12,9 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat pro ml Injektionslösung enthält.

Beispiel 7

Verfahren #5 zur Herstellung einer sterilen Lösung, die Cisplatin und 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat enthält

[0120] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer sterilen Lösung im Detail zu beschreiben, die Cisplatin und Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat enthält. Zum Zwecke dieses Beispiels werden Cisplatin und Cisdiammincinnchlorplatin austauschbar verwendet. Zum Zwecke dieses Beispiels ist „etwa“ so definiert, dass es einen Bereich von plusminus 1% einzuschließen.

[0121] Schritt 1. Es wird U.S.P. Qualität Natriumchlorid (NaCl; bezogen von VWR Scientific) in sterilem, injizierbarem Wasser mit einer Endkonzentration von 0,9% NaCl bezogen auf das Gewicht von Wasser gelöst.

[0122] Schritt 2. Es wird eine Menge reine (99,999% Reinheit) Salzsäure (erhalten von Aldrich Chemical Company) zu der NaCl-Lösung aus Schritt 1 zugegeben, um einen End-pH im Bereich von etwa 2,0 bis 6,0 zu erhalten.

[0123] Schritt 3. Es wird eine Menge an U.S.P. Qualität Kaliumchloridkristalle (KCl; bezogen von VWR Scientific) in der Lösung aus Schritt 2 gelöst (0,9% NaCl), so dass die Endkonzentration von Kaliumchlorid 0,1 Gew.-% ist.

[0124] Schritt 4. Es wird ein Gewichtsanteil reines (99,999% Reinheit) Cisplatin zu der Lösung aus Schritt 3 zugegeben und unter Schütteln (1500– 2500 rpm) für etwa 60 bis 90 Minuten bei Raumtemperatur vollständig gelöst.

[0125] Schritt 5. Es werden dreißig (30) Gewichtsanteile Dinatrium-2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat (hergestellt wie in Beispiel 1) zu der Lösung aus Schritt 4 zugegeben. Diese Mischung wird bis zur vollständigen Lösung geschüttelt und der End-pH durch die Zugabe von reiner (99,999% Reinheit) Salzsäure (bezogen von Aldrich Chemical Company) im Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 eingestellt.

[0126] Schritt 6. Die Lösung aus Schritt 5 wird durch einen sterilen 0,22 Mikron Filter filtersterilisiert (erhalten von VWR Scientific).

[0127] Schritt 7. Die sterile Lösung aus Schritt 6 wird in sterilen Injektionsfläschchen aufbewahrt, wobei jedes Fläschchen etwa 1,0 mg Cisplatin und 28,7 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat pro ml Injektionslösung enthält.

Beispiel 8

Verfahren #6 zur Herstellung einer sterilen Lösung, die Cisplatin und 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat enthält

[0128] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer sterilen Lösung im Detail zu beschreiben, die Cisplatin und Dinatrium-2,2'-dithio-bis-ethansulfonat enthält. Zum Zwecke dieses

Beispiels werden Cisplatin und Cisdiammildichlorplatin austauschbar verwendet. Zum Zwecke dieses Beispiels ist „etwa“ so definiert, dass es einen Bereich von plusminus 1% einzuschließen.

[0129] Schritt 1. Es wird U.S.P. Qualität Natriumchlorid (NaCl; bezogen von VWR Scientific) in sterilem, injizierbarem Wasser mit einer Endkonzentration von 0,9% NaCl bezogen auf das Gewicht von Wasser gelöst. Es wird eine geeignete Menge reine (99,999% Reinheit) Salzsäure zu der sterilen, injizierbaren 0,9% Natriumchloridlösung zugegeben, um einen End-pH im Bereich von etwa 2,0 bis 6,0 zu erhalten.

[0130] Schritt 2. Es wird reines Mannitol (99+% Reinheit, bezogen von Aldrich Chemical Company) in der Lösung aus Schritt 1 gelöst, so dass die Konzentration von Mannitol 1,0% Gew.-% ist.

[0131] Schritt 3. Es wird ein Gewichtsanteil reines Cisplatin (bezogen von Aldrich Chemical Company, 99,999% Reinheitsgrad) zu der Mischung aus Schritt 2 zugegeben. Das Cisplatin wird unter Schütteln (1500 – 2500 rpm) bei Raumtemperatur vollständig gelöst. Dies sollte etwa 60 bis 90 Minuten bei Raumtemperatur dauern.

[0132] Schritt 4. Es werden 30 Gewichtsanteile Dinatrium-2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat (hergestellt wie in Beispiel 1) zu der Mischung aus Schritt 3 zugegeben. Diese Mischung wird bis zur vollständigen Lösung geschüttelt und der End-pH durch die Zugabe von reiner (99,999% Reinheit) Salzsäure (bezogen von Aldrich Chemical Company) aus einem pH eingestellt, der im Bereich zwischen etwa pH 2,0 und pH 6,0 liegt.

[0133] Schritt 5. Die Lösung aus Schritt 4 wird durch einen sterilen 0,22 Mikron Filter filtersterilisiert (erhalten von VWR Scientific).

[0134] Schritt 6. Die sterile Lösung aus Schritt 5 wird in sterilen Injektionsfläschchen aufbewahrt, wobei jedes Fläschchen etwa 0,5 mg Cisplatin und 12,9 mg 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat pro ml Injektionslösung enthält.

Beispiel 9

Stabilität von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat- und Cisplatinformulierungen

[0135] Dieses Beispiel ist darauf ausgelegt, um die Stabilität von 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat- und Cisplatinformulierungen zu untersuchen.

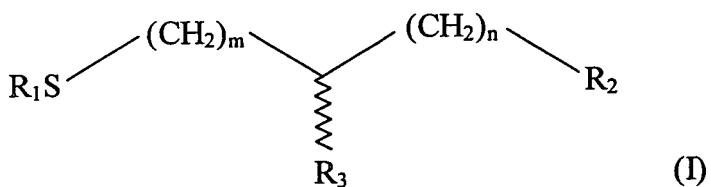
1. Erstens, 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – Cisplatinformulierungen werden entsprechend den Beispiel 3 bis 8 hergestellt.
2. Der End-pH jeder Formulierung wird auf den Bereich zwischen 2,0 und 6,0 eingestellt.
3. Jede pH-eingestellte 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – Cisplatinformulierung wird in einem versiegelten Glasfläschchen, geschützt vor fluoreszierendem Licht, bei Raumtemperatur (etwa 27 Grad Celsius) aufbewahrt.
4. Die Stabilität von jeder pH-eingestellten 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – Cisplatinformulierung wird auf einer wöchentlichen Basis für mindestens 6 (sechs) Monate mittels einer nuclear magnetic resonance (NMR) -Analyse analysiert. Die NMR-Spektren werden mit der mit einer frisch hergestellten und pH-eingestellten 2,2'-Dithio-bis-ethansulfonat – Cisplatinformulierung verglichen. Die Beobachtung von einem Peak, der der frisch hergestellten Lösung entspricht, zeigt die Stabilität der pH-eingestellten Formulierung über die Zeit als eine Funktion des pH an.

[0136] Die Prozesse zur Herstellung von Formulierungen mit Verbindungen der Formel (I) und anderen antineoplastischen Mitteln sind ähnlich zu jenen, die oben beschrieben sind. Der synthetische Prozess zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel (I), insbesondere von Dimesna, sind in der United States Provisional Patent Application, Seriennummer 60/028,212, angemeldet am 1. Oktober 1996 (WO 98/14426) behandelt. Die Verfahren zur Verwendung der Verbindungen mit der Formel (I) mit antineoplastischen Platincomplexmitteln sind in einer oder mehreren der gleichzeitig anhängigen Parent Applications behandelt.

[0137] Es ist beachtenswert dass, obwohl die Mechanismen für die Wirkung von sowohl den antineoplastischen Mitteln als auch von den toxisitätsreduzierenden Eigenschaften der Verbindungen mit der Formel (I) postuliert worden sind, die Offenbarung dieser behaupteten Mechanismen nicht beabsichtigt ist bindend für die Erfinder als ein Beispiel für die vorliegenden Gründe zu sein, die die Brauchbarkeit der Verbindungen mit der Formel (I) erklären. Wie mit den meisten antineoplastischen Mitteln, wo der oder die exakten Wirkungsmechanismen keine Gewissheit sind, sind der oder die Protektionsmechanismen, durch welche die Verbindungen mit der Formel (I) die Toxizität der antineoplastischen Mittel reduzieren, noch nicht vollständig verstanden. Die oben erwähnten Offenbarungen stellen jedoch in Bezug auf die physiologischen Wirkungsmechanismen derzeit die beste bekannte Information dar.

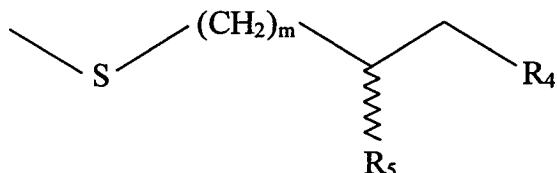
Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Lösung oder Suspension aus (i) einem Taxan; und ii) einer Verbindung der Formel:



wobei:

R_1 Wasserstoff, ein niederes Alkyl oder eine Gruppe der Formel



ist;

R_2 und R_4 jeweils individuell $\text{SO}_3^- \text{M}^+$, $\text{PO}_3^{2-} \text{M}_2^{2+}$ oder $\text{PO}_2\text{S}^{2-} \text{M}_2^{2+}$ sind;

R_3 und R_5 jeweils individuell Wasserstoff, Hydroxy oder Sulfhydryl sind;

m und n individuell 0, 1, 2, 3 oder 4 sind, unter der Voraussetzung, dass wenn m oder n 0 sind, R_3 Wasserstoff ist; und

M Wasserstoff oder ein Alklimetallion ist;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

2. Formulierung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Dinatrium-2,2'-dithiobis(ethansulfonat) [Dimesna] ist.

3. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, die zusätzlich zu dem Taxan ein weiteres antineoplastisches Mittel enthält, ausgewählt aus einem:

Vincaalkaloid, elektrophilen Alkylierungsmittel, antihormonalem Mittel, Purinantimetaboliten, Pyrimidinantimetaboliten, Nukleosidantimetaboliten, antineoplastischen Antibiotikum, antineoplastischen Antifolat, Camptotheccinderivat, Epipodophylotoxinderivat, Topoisomerasehemmer, Hydroxyharnstoff, Platinanalogon, Fluorpyrimidinderivat, Anthracyclin, Anthracendion, einem Hormon und einem Hormonderivat.

4. Formulierung nach einem der vorhergegangenen Ansprüche für die Verwendung in der Krebstherapie.

5. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), definiert in Anspruch 1, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon in der Präparation für eine Formulierung zur Co-Verwendung mit einem Taxan in der Krebstherapie mittels einer separaten Verabreichung oder einer Co-Verabreichung.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Formulierung eine Suspension oder Lösung (i) der Verbindung der Formel (I), definiert in Anspruch 1, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz davon und ii) dem Taxan ist.

7. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Verbindung der Formel (I) oder das pharmazeutisch akzeptable Salz davon dem Patienten zu einem Zeitpunkt verabreicht wird, der ausgewählt ist aus:

- a) 5 bis 60 Minuten vor der Verabreichung des Taxans;
- b) 15 bis 30 Minuten vor der Verabreichung des Taxans; und
- c) gleichzeitig mit dem Taxan.

8. Verwendung nach Anspruch 5 oder 7, wobei die Verbindung der Formel (I) oder das pharmazeutisch akzeptable Salz davon intravenös oder oral verabreicht werden und das Taxan parenteral.

9. Verwendung nach Anspruch 5, 6, 7 oder 8, wobei die Verbindung der Formel (I) oder das pharmazeutisch akzeptable Salz davon dem Patienten in einer Menge verabreicht wird, die 4 mal bis 5000 mal größer ist, bezogen auf das Gewicht, als die Menge des verabreichten Taxans.

10. Verwendung nach einem der Ansprüche 5 bis 9, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Dinatrium-2,2'-dithiobis(ethansulfonat) [Dimesna] ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen