SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(22) Dátum podania prihlášky: **8. 7. 1999**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/101 809**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 9. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 7. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **7/2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/15386**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/18393**

(11), (21) Číslo dokumentu:

360-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

A61K 31/165,
A61K 33/24,
A61K 31/505,
A61K 31/70

(71) Prihlasovateľ: **WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris Plains, NJ, US;**

(72) Pôvodca: **Grove William Richard, Whitmore Lake, MI, US;**
Klohs Wayne Daniel, Ypsilanti, MI, US;
Merriman Ronald Lynn, Ann Arbor, MI, US;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Chemoterapia nádorov pomocou použitia acetyldinalínu v kombinácii s gemcitabínom, capecitabínom alebo cisplatinou**

(57) Anotácia:
Acetyldinalín v kombinácii s gemcitabínom, capecitabínom alebo cisplatinou má synergistické účinky v liečbe nádorových ochorení.

SK 360-2001 A3

Chemoterapia nádorov pomocou acetyldinalínu v kombinácii s gemcitabínom, capecitabínom alebo cisplatinou

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu liečby nádorov za využitia kombinácie známych onkolytických látok. Spoločné použitie látok poskytuje neočakávane veľkú účinnosť než pri použití jednotlivých látok samotných.

Doterajší stav techniky

Chemoterapia nádorových ochorení v posledných rokoch dramaticky pokročila. Mnoho nádorov môže byť efektívne liečených pomocou zlúčenín, ktoré sú buď prirodzene sa vyskytujúcimi produktmi, alebo syntetickými látkami. V chemoterapii nádorových ochorení sa často používa kombinácia látok všeobecne ako prostriedkov k poskytnutiu väčších terapeutických účinkov a k zníženiu toxických účinkov, ktoré sa často vyskytujú pri použití jednotlivých látok, ak sú používané samostatne.

Teraz sme objavili jedinečnú kombináciu známych onkolytických látok, ktoré vykazujú dramatický synergistický efekt. Kombinácia využíva látky acetyldinalínu spolu s buď gemcitabínom, capecitabínom alebo cisplatinou. Kombinácia je zvlášť účinná v liečbe pacientov so solídnymi nádormi, hlavne nemalobunkovými nádormi pľúc a ďalšími pokročilými solídnymi nádormi.

Acetyldinalín je 4-acetylamino-N-(2´-aminofenyl)-benzamid. Je tiež známy ako CI-994. Je popísaný v patente US Patent č.

5137918, ktorý je týmto začlenený ako referencia k príprave acetyldinalínu, jeho formulácie do dávkovacích foriem, a ako ho používať k liečbe nádorov ako sú nádory hrubého čreva a adenokarcinómy. Je tiež popísaný v patente US Patent č. 5795909 ako možný konjugát pre liečbu nádorov.

Gemcitabín je generický názov priradený 2'-deoxy-2',2'-. difluórocytidínu. Je komerčne dostupný ako monohydrochloridová soľ a ako β-izomér. Je tiež chemicky známy ako 1-(4-amíno-2-oxo-1H-pyrimidín-1-yl)-2-dezoxy-2,2-difluororibóza. Gemcitabín je uvádzaný v patentoch US Patents č. 4808614 a 5464826, ktoré sú týmto začlenené ako referencie k tomu, ako syntetizovať, formulovať a používať gemcitabín v liečbe citlivých novotvarov. Komerčný preparát gemcitabín hydrochlorid je indikovaný ako liečba prvej voľby u pacientov lokálne pokročilými (neresekovateľnými nádormi v štádiu II alebo III), alebo metastatickými (štádium IV) adenokarcinómy pankreatu, a je bežne používaný u pacientov skoršie liečenými 5-fiuórouracílom.

Capecitabín je fluóroparimidín karbamát s antineoplastickou aktivitou. Je to perorálne podávaný systémový proliek 5'-deoxy-5-fluórouridín (5-'DFUR), ktorý je premenený na 5-fluórouracil. Chemický názov capecitabínu je 5'-deoxy-5-fluóro-N[(pentyloxy)karbonyl]-cytidín. V Spojených štátoch je na trhu pod názvom Xeloda(tm) (Roche Laboratories). Je indikovaný k liečbe pacientov s metastatickým nádorovým ochorením prsníka a kolorektálnymi nádormi. Je všeobecne podávaný po dobu 14 dní, s následným 7-denným pokojovým obdobím behom každého 21-denného cyklu. Capecitabín je popísaný v patente US patent č. 5472949.

Cisplatina je generickým názvom pre cis-diaminodichloroplatinu a je popísaná v patente US patent č.

5562925, ktorý je týmto začlenený ako referencia. Cisplatína je komerčne dostupná a je indikovaná pre metastatické testikulárne a ovariálne nádory, rovnako tak ako pokročilé nádory močového mechúra.

Cieľom tohoto vynálezu je poskytnúť spôsob liečby nádorových ochorení, zvlášť pokročilých solídnych nádorov, pomocou kombinácie obsahujúcej acetyldinalín spolu s buď gemcitabínom, capecitabínom alebo cisplatinou. Ďalším cieľom je poskytnúť preparát obsahujúci synergistické množstvá acetyldiamínu a gemcitabínu, synergistické množstvá acetyldiamínu a capecitabínu, a synergistické množstvá acetyldiamínu a cisplatiny.

Popis vynálezu

Vynález sa týka synergistickej kombinácie antineoplastických látok a spôsobu liečby nádorov zahŕňajúci podanie kombinácie. Vynález špecifikovanejšie poskytuje preparát obsahujúci ako prvú zložku acetyldinalín, a ako druhú zložku buď gemcitabín, capecitabín, alebo cisplatinu. Gemcitabín je používaný prednostne ako farmaceuticky prijateľná kyslá adičná soľ.

Preparáty podľa tohoto vynálezu sú v princípe zložené z vyššie uvedených aktívnych zložiek, alebo ich vhodných solí, spolu s bežnými excipientnými látkami, riediacimi látkami a nosičmi.

Prednostný preparát obsahuje acetyldinalín, spolu s gemcitabín hydrochloridom. Ďalšou prednostnou kombináciou je acetyldinalín a cisplatina.

V ďalšej forme vynálezu poskytujeme spôsob liečby

nádorového ochorenia zahŕňajúce podanie účinného množstva kombinácie acetyldinalínu a buď cisplatiny, alebo gemcitabínu, prednostne ako soľ, ako napríklad hydrochlorid, živočíchovi potrebujúcemu tuto liečbu.

Prednostný spôsob zahŕňa liečbu solídnych nádorov.

Ďalší prednostný spôsob používa protinádorové množstvo acetyldinalínu a účinné množstvo gemcitabín hydrochloridu, capecitabínu, alebo cisplatiny k liečbe citlivých nádorov, zahŕňajúcich nemalobunkový nádor pľúc (NSCLC), nádor prsníka, nádor vaječníkov, nádor hlavy a krku, myelomy, nádory prostaty a podžalúdkovej žľazy.

Ďalšou formou vynálezu je súprava obsahujúca v jednom oddiele dávku acetyldinalínu a v druhom oddiele dávku gemcitabínu, alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ. Ďalšou formou vynálezu je súprava obsahujúca v jednom oddiele dávku acetyldinalínu a v druhom oddiele dávku capecitabínu alebo cisplatiny.

Popis obrázkov

Na Obrázku 1 je uvedené spomalenie rastu transplantovaných nádorov u myší po rôznych perorálnych dávkach acetyldinalínu (CI-994).

Na Obrázku 2 je uvedené spomalenie rastu transplantovaných nádorov u myší po rôznych intraperitoneálnych injekciách gemcitabín hydrochloridu.

Na Obrázku 3 je uvedené spomalenie rastu transplantovaných nádorov u myší po rôznej dávke kombinácií acetyldinalínu a gemcitabín hydrochloridu (obe látky podané v rovnaký čas).

Na Obrázku 4 je uvedené spomalenie rastu transplantovaných nádorov u myší po rôznej dávke kombinácií acetyldinalínu a gemcitabín hydrochloridu (gemcitabín je podaný prvý s následnou dávkou Cl-994).

Na Obrázku 5 je uvedená synergia medzi Cl-994 a gemcitabínom voči bunkám ľudského ovariálneho karcinómu.

Detailný popis vynálezu

Zlúčeniny využívané v spôsobe tohoto vynálezu budú podávané v dávkach bežne klinicky používaných. Takéto dávky budú vypočítané normálnym spôsobom, napr. podľa veľkosti telesného povrchu. Acetyldinalín bude podávaný napríklad v dávkach od zhruba 1, 0 mg/m^2 do zhruba 50 mg/ m^2, prednostne od zhruba 2, 0 mg/ m^2 do zhruba 10,0 mg/ m^2. Acetyldinalín bude ideálne podávaný v dávke, ktorá vedie k jeho plazmatickým hladinám od zhruba 5 do zhruba 100 ug/ml. Acetyldinalín je typicky podávaný perorálne, napríklad ako kapsuly obsahujúce aktívnu kapsulu v množstve 2,5, 5, a 25 mg na kapsulu. Acetyldinalín bude podávaný denne v zhruba rovnakej dávke v priebehu liečebného obdobia, typicky počas 15 až 30 dní. Liečebné obdobia môžu byť opakované podľa posúdenia ošetrujúcim lekárom a podľa konkrétneho pacienta a ochorenia, ktoré má byť liečené.

Gemcitabín bude podobne podávaný v dávkach zrovnateľných s dávkami rutinne klinicky používanými. Napríklad úvodná dávka gemcitabínu, typicky vo forme hydrochloridovej soli, bude zhruba 1000 mg/ m^2 plochy povrchu tela. Tento produkt je rutinne formulovaný ako sterilný roztok a je podávaný

intravenózne infúziou, všeobecne počas zhruba 30 minút, podávané sú zhruba 2 až 4 dávky týždenne, s cyklami opakovanými každých 28 až 30 dní. Dávka 1000 mg/ m^2 môže byť podávaná podľa tohoto liečebného režimu po dobu do zhruba 7 týždňov, alebo do spozorovania nežiadúcich vedľajších účinkov. Môžu byť použité aj ďalšie formy soli, pokiaľ je to požadované, ľahko sa dá pripraviť napríklad hydrobromid, monofosfát, sulfát, malonát, citrát a sukcinát.

Capecitabin pre monoterapiu je všeobecne podávaný perorálne v dávke okolo 2500 mg/ m^2 denne počas 2 týždňov s následným jednotýždenným obdobím bez liečby. Produkt je komerčne dodávaný v 150 mg a 500 mg tabletách. Tablety sú behom liečebného obdobia podávané zhruba 1 až 4 krát denne. Denné dávky capecitabínu sa pohybujú od zhruba 1000 mg/m^2 do zhruba 3500 mg/m^2 za deň v kombinačných schémach tohoto vynálezu.

Cisplatina je všeobecne formulovaná ako sterilný roztok pre injekcie a je rutinne podávaná v dávkach zhruba 10 až 100 mg/m^2 intravenózne každý deň po dobu zhruba 5 až 6 dní. Alternatívne môže byť cisplatína podávaná v jednej dávke zhruba 50 až 100 z mg/m^2. Tento cyklus môže byť opakovaný zhruba každých 4 až 8 týždňov.

Kombinácie poskytnuté týmto vynálezom budú hodnotené pomocou niekoľkých posudzovacích systémov a údaje môžu byť analyzované za využitie štandardných programov pre kvantifikáciu synergistických, aditívnych a antagonistických účinkov medzi protinádorovými látkami. Prednostne používaný program je program popísaný autormi Chou a Talalay v publikácii "New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy", Academic Press, 1987, Kapitola 2.

Metódy sú založené na princípe mediánového efektu zákona o množstve a účinku za použitia enzýmového kinetického systému ako modelu. Rovnica je jednoduchá a popisuje vzťahy medzi dávkou a účinkom bez ohľadu na tvar krivky dávka - účinok. Dve základné rovnice tvoria piliere tejto metodiky. Aby bolo možné uviesť vzťah medzi účinkom pre jeden liek čo najjednoduchšie, je rovnica pre mediánový efekt odvodená Chouem vyjadrená následovne:

$$F_a/f_u = (D/D_m)^m$$

$$D = D_m\,[f_a/\,(1-f_a)\,]^{1/m}$$

kde pravá strana reprezentuje dávku a ľavá strana reprezentuje účinok, a kde f_a a f_u sú frakcie ovplyvnené a respektíve neovplyvnené, D je dávka, D_m dávka mediánového efektu vyjadrujúca účinnosť a m je koeficient vyjadrujúci tvar krivky dávka - účinok. Z tejto rovnice Chou a Talalay odvodili všeobecnú rovnicu pre dva a viac liekov:

$$\left[\frac{(f_a)_{1,2}}{(f_u)_{1,2}}\right]^{1/m} = \left[\frac{(f_a)_1}{(f_u)_1}\right]^{1/m} + \left[\frac{(f_a)_2}{(f_u)_2}\right]^{1/m} + \alpha\left[\frac{(f_a)_1\,(f_a)_2}{(f_u)_1\,(f_u)_2}\right]^{1/m}$$

$$= \frac{(D)_1}{(D_m)_1} + \frac{(D)_2}{(D_m)_1} + \frac{\alpha\,(D)_1\,(D)_2}{(D_m)_1\,(D_m)_2}$$

kde m = 1 je pre kinetiku typu Michaelis - Mentenovej prvého rádu a m väčšie než 1 (alebo m menšie než 1) je pre vyšší rád (alebo nižší rád) kinetiky Hillovho typu. Pokiaľ je alfa = 0, tretí termín na pravej strane zmizne a pokiaľ je alfa = 1, je tretí termín zachovaný. Hodnota alfa - 0 je používaná pre vzájomne exkluzívne lieky a alfa = 1 je

používaná pre lieky vzájomne neexkluzívne. Pre lieky, ktoré majú rovnaké alebo podobné spôsoby účinku, sú účinky oboch liekov vzájomne exkluzívne. Pre lieky, ktoré majú odlišné spôsoby účinku alebo účinkujú nezávisle, sú účinky oboch liekov vzájomne neexkluzívne.

Graf frakcie ovplyvnené (Fa) verzus kombinačný index (CI) je nazývaný graf F_a-CI. Tento graf vyjadruje synergistický, aditívny, alebo antagonistický efekt dvoch liekov s rôznymi účinkami vo zmesi, ktorá je sériovo nariedená. Pokiaľ je vytvorené niekoľko zmesí, je možné odhadnúť optimálny kombinačný pomer pre maximálnu synergiu. Rôzne účinky obvykle dávajú rôzne stupne synergistických, aditívnych, alebo antagonistických účinkov. Hodnoty CI pod 1 ukazujú na synergistický účinok, hodnoty CI nad 1 ukazujú na antagonizmus a hodnoty CI 1 nebo okolo 1 ukazujú na aditívny efekt. Pre protinádorové látky je synergistický účinok pri vysoko účinných hladinách (F_a) klinicky relevantnejší než synergistický účinok pri nízkych hladinách F_a.

Gemcitabín ako monohydrochlorid je rutinne používaný klinicky a je dobre vyhovujúci pre monoterapiu pri zahájení liečby pacientov s pokročilým nádorom pankreatu alebo NSCLC. Je tiež rutinne používaný v kombinácii s ďalšími známymi antineoplastickými látkami, hlavne s cisplatinou. Avšak žiadne synergistické kombinácie neboli doposiaľ zaznamenané.

Aj keď acetyldinalín (Cl-994) nebol schválený pre klinické použitie, bol skúmaný v niekoľkých klinických štúdiách. V jednej takej štúdii boli pacienti liečení za použitia schémy so zvyšujúcimi sa dávkami, ako čo sa týka dennej dávky, tak čo sa týka trvania liečby. Väčšina pacientov bola pred touto liečbou liečených extenzívnou chemoterapiou. Maximálna tolerovaná dávka (MTD) bola 15 mg/m^2/deň pri trvaní liečby 14

po sebe idúcich dní. Aby bolo možné liečiť ďalšiu dobu, boli študované nižšie dávky. Za použitia 8 týždennej kontinuálnej dennej liečby s nasledujúcimi 2 týždňami bez liečby, bola MTD 8 mg/m^2/deň. Medzi dávku obmedzujúcu toxické účinky patrila trombocytémia alebo neutropénia, ktorá sa obvykle objavila 1 mesiac po zahájení liečby. Krvný obraz mal tendenciu sa stabilizovať dokonca aj pri kontinuálnej liečbe a rýchlo sa zlepšil po zastavení liečby. Neboli žiadne známky kumulatívnej toxicity po opakovaných cykloch a predĺženej expozícii CI-994. Ďalšie toxické účinky zahŕňajú nauzeu, vracanie, anorexiu, únavu, mukositídu, bolesti hlavy, dehydratáciu a eleváciu pečeňových a obličkových testov. Odpoveď na liečbu zahŕňala jednu parciálnu odpoveď u intenzívne chemoterapiou predliečeného pacienta s NSCLC a menšia odpoveď u jedného pacienta s nádorom z obličkových buniek a s NSCLC.

U pacientov s relapsujúcou akútnou leukémiou alebo s inými hematologickými malignitami boli prevedené ďalšie štúdie vo Fáze I, a to za použitia dávkovacej schémy s podávaním vysokej dávky po dobu 5 dní. MTD bola 135 mg/m^2/deň. Medzi dávku obmedzujúcu toxické účinky patrili akútne toxické účinky na CNS, ktoré sa manifestovali ako útlm a somnolencia. Ďalšie nežiadúce účinky zahŕňali nauzeu, vracanie, hypotenziu ako dôsledok dehydratácie, hypokalcémiu, bolesti hlavy a u jedného pacienta akútnu pankreatitídu, pyramídový syndróm charakterizovaný hyperreflexiou a bilaterálnymi Babinského reflexmi, a sepsou. Hematologické toxické účinky nemôžu byť v tejto populácii posudzované. U dvoch pacientov s AML došlo k rozvoju syndróm z rozpadu nádorových buniek (tumor lysis syndróm) s následným úmrtím pacienta. Bolo zaznamenané prechodné zníženie počtu periférnych leukocytov.

Program vo Fáze 2 s CI-994 používaným v monoterapii v súčasnosti prebieha. Dávkovací režim je 8 mg/m^2 podávaných

denne perorálnym spôsobom. Bolo liečených cez 100 pacientov, vrátane pacientov s nemalobunkovým pľúcnym nádorom, nádorom z obličkových buniek, nádorom pankreatu, hlavy a krku, ovariálnym nádorom, myelómom, nádorom prostaty a nádorom prsníka. Niektorý pacienti tolerovali zvýšenie dávky na 10 mg/m^2, zatiaľ čo iní pacienti museli liečbu prerušiť kvôli trombocytopénii, a potom musela byť liečba s CI-994 opäť zahájená s nižšími dávkami. Nežiadúce účinky boli podobné nežiadúcim účinkom pozorovaným pri chronickom dávkovaní v protokolu Fázy 1. Dávku obmedzujúcim nežiadúcim účinkom bola trombocytopénia. Menej časté neurologické nežiadúce účinky zahŕňali parestézie, zmätenia a halucinácie. Objektívna odpoveď na liečbu bola patrná u pacientov nemalobunkovým pľúcnym nádorovým ochorením. Klinické zlepšenie bolo zaznamenané u pacientov s nádorom z obličkových buniek.

V štúdii Fázy 1 zamerané na pevné nádory boli perorálne podávané dávky CI-994 po obdobie hladovania a krvnej vzorky boli naberané pre farmakokinetické analýzy. Predbežné výsledky ukazujú, že maximálna koncentrácia v krvi je dosiahnutá približne 1 až 2 hodiny po požití a konečný eliminačný polčas CI-994 je približne 15 hodín. Maximálne dosiahnuté plazmatické koncentrácie CI-994 pri zvyšujúcej sa dávke boli nižšie, než by odpovedalo zvyšujúcej sa dávke. Terminálny eliminačný polčas a zjavná clearancia boli nezávislé na podanej dávke.

Jedným z ďalších cieľov tejto štúdie bolo určiť, či užívanie CI-994 s potravou ovplyvňuje jeho rýchlosť alebo stupeň absorpcie. Dvanástim hladujúcim pacientom bola podaná jedna dávka CI-994, 8 mg/m^2. O týždeň neskôr bola rovnakým pacientom podaná rovnaká CI-994 s normálnym jedlom. Analýza farmakokinetických údajov odhalila, že CI-994 môže byť podávaný bez ohľadu na jedlo.

Štúdie zamerané na hmotovú rovnováhu a spôsob eliminácie neboli u človeka prevedené. Štúdie na zvieratách ukazujú, že hlavným spôsobom eliminácie je vylučovanie obličkami s objavením sa 80% a 62% radionuklidom označeného lieku v moču opíc a respektíve potkanov behom 24 hodín.

Nasledujúce detailné príklady ďalej dokazujú synergiu medzi CI-994 a buď gemcitabínom, capecitabínom alebo cisplatinou.

Príklady prevedenia vynálezu

Príklad 1

V štúdiách zameraných na štandardnú chemoterapiu boli hodnotené synergistické kombinácie poskytnuté týmto vynálezom, a to za použitia myší BALB/C vážiacich 18 až 20 gramov. V deň 0 testu bol každej myši implantovaný chirurgicky (subkutánne) fragment LC-12 dlaždicobunkového pľúcneho karcinómu vážiaceho približne 30 mg. Myši boli vážené každý týždeň a veľkosť nádoru (šírka a dĺžka v mm) boli merané trikrát týždne za použitia štandardných kalipérov. Nádorová hmota bola u každého zvieraťa vypočítaná podľa vzorca:

$$\text{hmota} = (a \times b^2)/2,$$

kde "a" je šírka nádoru v mm, "b" je dĺžka v mm. Zhodnotenie protinádorovej aktivity bolo prevedené pomocou vzorca T-C, kde "T" a "C' sú medián doby (v dňoch) vyžadovaný pre liečené a respektíve kontrolné nádory k dosiahnutiu predom určenej veľkosti 750 mg ("hodnotiaca veľkosť"). Acetyldinalín bol rozpustený v 0,5% vodnej metylcelulóze a podávaný perorálne v rôznych dávkach v 0,5 ml objemoch. Gemcitabín hydrochlorid bol rozpustený v 5% vodnom fyziologickom roztoku a podaný

intraperitoneálne v rôznych dávkach v 0,5 ml injekciách.

Zvieratá boli rozdelené do 4 skupín. Jedna skupina slúžila ako kontrolná skupina a nebola liekom liečená. Jedna skupina (Obrázok 1) bola ďalej rozdelená do štyroch podskupín, z ktorých v každej boli aplikované dávky acetyldinalínu v špecifickej koncentrácii aktívneho lieku (15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg a 60 mg/kg). Acetyldinalín bol podávaný denne v dňoch 10-14 (kedy deň 0 je deň implantácie nádoru), 17-21 a 24-28. Na Obrázku 1 je ukázané, že acetyldinalín spomaluje v porovnaní s neliečenými kontrolami rast implantovaného nádoru vo všetkých dávkach. Nádory u neliečených kontrol vykazovali významný rast od desiateho dňa. V dávkach 30 a 45 mg/kg acetyldinalínu nedošlo k významnému rastu nádoru až do 24. dňa. V dávke 60 mg/kg bol rast spomalený na dobu 33 dní.

Na Obrázku 2 sú ukázané účinky gemcitabín hydrochloridu v dávke 40 a 80 mg/kg podaného intraperitoneálne v dňoch 10, 13, 16 a 19. Rast nádoru bol významne inhibovaný počas 25 dní pri dávke 40 mg/kg a po dobu 32 dní pri dávke 80 mg/kg. (Kontroly vykázali významný rast od 10. dňa.)

Na Obrázku 3 sú uvedené účinky kombinácií rôznych dávok acetyldinalínu a gemcitabín hydrochloridu (napr. 15 mg/kg acetyldinalínu s 40 mg/kg gemcitabín hydrochloridu; 15/80, 30/40, 30/80 a 45/20). Testovaným zvieratám bol implantovaný dlaždicobunkový pľúcny karcinóm LC12 a zvieratá boli rozdelené do 4 podskupín, kedy každá podskupina bola liečená odlišnou dávkou kombinačnej liečby. Acetyldinalín bol podaný perorálne v uvedených dávkach v dňoch 10-14 (napr. 15 mg/kg denne), 17-21 a 24-28. Gemcitabín hydrochlorid bol podávaný intraperitoneálne v dňoch 10, 13, 16 a 19. Výsledky na Obrázku 3 ukazujú dramatické a synergistické zníženie rastu nádoru pre všetky kombinačné dávky liekov. Pri kombinácii 15 mg/kg

acetyldinalínu a 40 mg/kg gemcitabínu nedošlo k významnému rastu implantovaného nádoru až do 28. dne (nádory u kontrolných zvierat začali významne rásť 10. deň). Pri kombinačných dávkach 15/80, 30/40, 30/80 a 45/20 (acetyldinalín/gemcitabín) došlo k významnej inhibícii rastu nádoru po celom 60-dennom testovanom období.

Na Obrázku 4 sú uvedené výsledky kombinačnej štúdie prevedenej po dobu 75 dní. Všetkým testovaným zvieratám bol implantovaný dlaždicobunkový pľúcny karcinóm LC12. Zvieratá vyberané k liečbe testovanými liekmi boli rozdelené do štyroch podskupín. Jedna podskupina bola liečená 15 mg/kg acetyldinalínu v kombinácii s 80 mg/kg gemcitabínu. Druhá podskupina bola liečená kombináciou v dávke 15 mg/kg/160 mg/kg. Tretia skupina bola liečená kombináciou v dávke acetyldinalínu s 80 mg/kg gemcitabínu. Štvrtá podskupina bola liečená kombináciou 45 mg/kg/80 mg/kg.

Acetyldinalín bol podávaný perorálne v každej testovanej skupine v dňoch 26-30, 33-37 a 40-44. Gemcitabín bol podávaný intraperitoneálne v dňoch 10, 13, 16 a 19.

Na Obrázku 4 je uvedené, že nádory u neliečených kontrolných zvierat začali rásť do 11. dňa po implantácii a dosiahli 750 mg ("hodnotiacu veľkosť") 18. dňa. Na rozdiel od toho nádory liečené 15 mg/kg acetyldinalínu a 80 mg/kg gemcitabínu rástli veľmi pozvoľna až do 35. dňa a nedosiahli hodnotiace veľkosti až do 42. dňa. Nádory u zvierat liečených kombináciou 30 mg/kg/80 mg/kg začali rásť 35. deň, ale nedosiahli hodnotiace veľkosti až do 52. dňa. Nádory u zvierat liečených kombináciou 15 mg/kg/160 mg/kg, rovnako tak ako kombináciou 45 mg/kg/80 mg/kg nerástli dokonca ani 75. deň, kedy bol test ukončený.

Údaje uvedené na Obrázkoch 2 a 4 ukazujú, že kombinácie acetyldinalínu a gemcitabínu je prekvapivo aktívny s ohľadom na zníženie rýchlosti rastu nádorov u zvierat. Schopnosť týchto látok, ak sú použité dokopy, ukazuje na synergistické pôsobenie tejto kombinácie ako protinádorovej látky.

Príklad 2

Pretože synergistické účinky pozorované u kombinácie acetyldinalínu a gemcitabínu (ukázané na Obrázkoch 2 a 4) boli tak prekvapivo dramatické, bol vyššie popísaný experiment v Príklade 1 opakovaný s ďalšími dávkami acetyldinalínu. Tabuľka 1 uvedená nižšie ukazuje aktivitu CI-994 a gemcitabínu samotných alebo v kombinácii na modelu myšieho nádoru pľúc LC-12, po testovaní podľa postupu z Príkladu 1.

Tabuľka 1

Protinádorový účinok kombinácie CI-994 a gemcitabínu na modele myšacieho pľúcneho nádoru LC-12

CI-994		Gemcitabín				Protinádorový účinok		
Dávka[a]	Rozpis	Dávka[a]	Rozpis	Toxické úmrtia	% zmeny váhy[b]	CR[c]	PR[d]	T-C[e]	Net Log_{10} Kill[f]
7,5	11-15, 18-22, 25-29	0	-	0/6	+4	1/6	0/6	2,4	-1,2
15		0	-	0/6	+10	0/6	0/6	0,4	-1,4
30		0	-	0/6	+1	0/6	0/6	1,6	-1,3
60		0	-	0/6	-9	3/6	0/6	7,8	-0,8
0	-	80	11,14,17,20	0/6	+1	1/6	0/6	15,4	0,5
0	-	160		0/6	-3	0/6	1/6	24,0	1,2
7,5	11-15, 18-22, 25-29	80	11,14,17,20	0/6	+8	2/6	0/6	23,5	0,4
15		80		0/6	+7	2/6	1/6	23,8	0,5
30		80		0/6	+8	5/6	0/6	37,0	1,5
60		80		3/6	-8	toxický	toxický	toxický	toxický
7,5	11=15, 18-22, 25-29	160	11,14,17,20	0/6	-8	3/6	0/6	25,6	0,6
15		160		0/6	-3	4/6	1/6	39,8	0,9
30		160		0/6	-3	5/6	1/6	více než 82,6	více než 5,0
60		160		0/6	-	toxický	toxický	toxický	toxický

[a] dávka je v mg/kg/deň

[b] Úbytok váhy je maximálny úbytok patrný počas liečby; prírastok váhy je váha na konci liečby.

[c] Úplná odpoveď (CR) predstavuje nádor, ktorý nemohol byť detekovaný na konci štúdie.

[d] Čiastočná odpoveď (PR) predstavuje nádor, ktorý sa zmenšil o 50% alebo viacej počas štúdie.

[e] Rozdiel v dňoch pre liečené (T) a kontrolné (C) nádory po dosiahnutiu 750 mg.

[f] Čistý log_{10} usmrtenia nádorových buniek bol vyrátaný z T-C hodnoty

Tabuľka 2

Protinádorový účinok kombinácie CI-994 a cisplatiny na modele myšacieho pľúcneho nádoru LC-12

CI-994		Gemcitabín		Toxické úmrtia	% zmeny váhy[b]	Protinádorový účinok			
Dávka[a]	Rozpis	Dávka[a]	Rozpis			CR[c]	PR[d]	T-C[e]	Net Log_{10} Kill[f]
0	-	0	-	0/10	+15	0/10	0/10	-	-
7,5	11-15, 18-22, 25-29	0	-	0/10	+9	0/10	0/10	-1,4	0
15		0	-	0/10	+11	0/10	0/10	-1,9	0
30		0	-	0/10	+11	0/10	0/10	4,3	-0,8
60		0	-	0/10	+11	2/10	0/10	8,7	-0,5
0	-	1	11-15	0/10	+13	0/10	0/10	2,6	-0,1
0	-	2		0/10	+12	0/10	0/10	2,4	-0,1
7,5	11-15, 18-22, 25-29	1	11-15	0/10	+4	0/10	0/10	2,0	-0,9
15		1		0/10	+4	1/10	0/10	8,2	-0,6
30		1		0/10	+3	4/10	2/10	6,7	-0,7
60		1		0/10	+2	7/10	1/10	12,7	-0,3
7,5	11-15, 18-22, 25-29	2	11-15	0/10	+1	1/10	0/10	10,0	-0,5
15		2		0/10	-2	3/10	0/10	17,0	-0,1
30		2		0/10	-1	5/10	1/10	20,6	0,2
60		2		0/10	-14	7/10	3/10	84,2	3,8

[a] dávka je v mg/kg/deň

[b] Úbytok váhy je maximálny úbytok patrný počas liečby; prírastok váhy je váha na konci liečby.

[c] Úplná odpoveď (CR) predstavuje nádor, ktorý nemohol byť detekovaný na konci štúdie.

[d] Čiastočná odpoveď (PR) predstavuje nádor, ktorý sa zmenšil o 50% alebo viacej počas štúdie.

[e] Rozdiel v dňoch pre liečené (T) a kontrolné (C) nádory po dosiahnutiu 750 mg.

[f] Čistý log_{10} usmrtenia nádorových buniek bol vyrátaný z T-C hodnoty

Príklad 3

Postup z príkladu 1 bol použitý k zhodnoteniu protinádorovej aktivity kombináciou CI - 944 a cisplatíny v porovnaní s týmito látkami samotnými. Výsledky sú uvedené v Tabuľke 2. Tabuľka ukazuje, že liečba 60 mg/kg/deň CI - 944 spôsobila dve úplné odpovedi z 10 testovaných zvierat, zatiaľ čo cisplatina samotná v dávke 2 mg/kg/deň nespôsobila úplnú odpoveď. Kombinácia však spôsobila 70% úplnú odpoveď, hlavne úplné odpovedi u 7 z 10 liečených zvierat. T - C efekt bol dokonca dramatickejší, od 8, 7 a 2, 4 pre monoterapiu do 84, 2 pre kombinačnú liečbu.

Tabuľka 3

Protinádorový účinok kombinácie CI-994 a preparátu Xeloda na modele nádoru hrubého čreva myši.

C26: Účinok liečby preparátom Xeloda s následnou liečbou CI-994 na časné štádium nádoru.

CI-994		Xeloda		Toxické úmrtia	% zmeny váhy[b]	Protinádorový účinok				
Dávka[a]	Rozpis	Dávka[a]	Rozpis			CR[c]	PR[d]	T-C[e] (ad)	Net Log_{10} Kill[f]	% bez nádoru
7,5	17-21, 24-28, 31-35	0	-	0/10	-5	časné štádium	časné štádium	3,1	-1,3	0/10
15		0	-	0/10	-9	časné štádium	časné štádium	6,7	-1,0	0/10
30		0	-	1/10	-16	časné štádium	časné štádium	8,4	-0,8	0/10
60		0	-	0/10	-10	časné štádium	časné štádium	10,1	-0,7	0/10
0	-	500	3-7, 10-14	0/10	-0,2	časné štádium	časné štádium	13,8	0,2	2/10
0	-	750		1/10	-18	časné štádium	časné stádium	20,7	0,8	3/10
7,5	17-21, 24-28, 31-35	500	3-7, 10-14	0/10	-1	časné štádium	časné štádium	13,7 (16,9)	-0,4	3/10
15		500		0/10	-1	časné štádium	časné štádium	17,3 (20,5)	-0,1	4/10
30		500		0/10	-4	časné štádium	časné štádium	18,3 (22,2)	0,0	3/10
60		500		0/10	-4	časné štádium	časné štádium	20,4 (23,9)	0,2	6/10
7,5	17-21, 24-28, 31-35	750	3-7, 10-14	1/10	-13	časné stádium	časné štádium	19,1 (23,8)	0,1	4/10
15		750		2/10[g]	-15	časné štádium	časné štádium	29,8 (27,1)	0,4	2/10
30		750		1/10	-10	časné štádium	časné štádium	45,0 (29,1)	2,3	7/10
60		750		6/10	toxický	časné štádium	časné štádium	toxický	toxický	toxický

[a] dávka je v mg/kg/deň

[b] Úbytok váhy je maximálny úbytok patrný počas liečby; prírastok váhy je váha na konci liečby.

[c] Úplná odpoveď (CR) predstavuje nádor, ktorý nemohol byť detekovaný na konci štúdie. Toto bol test v časnom štádiu, preto nemohli byť CR vyrátané.

[d] Čiastočná odpoveď (PR) predstavuje nádor, ktorý sa zmenšil o 50% alebo viacej počas štúdie. Toto bol test v časnom štádiu, preto nemohli byť PR vyrátané.

[e] Rozdiel v dňoch pre liečené (T) a kontrolné (C) nádory po dosiahnutiu 750 mg. Hodnoty v zátvorke predstavujú T-C hodnoty pre aditívny protinádorový účinok.

[f] Čistý $\log_{10}$ usmrtenia nádorových buniek bol vyrátaný z T-C hodnoty.

[g] Jedno úmrtie bolo spôsobené pravdepodobne chybou v dávkovaní.

Príklad 4

Obecný postup z Príkladu 1 bol použitý k zhodnoteniu účinku CI-994 a capecitabínu samotných alebo v kombinácii proti nádoru hrubého čreva. Stanovenie bolo prevedené rovnakým spôsobom, ako je popísané v Príklade 1, s výnimkou toho, že fragment nádoru hrubého čreva C26 bol chirurgicky implantovaný myšiam namiesto pľúcneho nádoru LC-12, ktorý bol použitý v predchádzajúcich príkladoch. V Tabuľke 3 sú uvedené výsledky monoterapie špecifických dávok CI-994 a capecitabínu (Xeloda™), a kombinačné liečby, kedy boli zvieratá najskôr liečené capecitabínom (v dňoch 3-7 a 10-14) s následnou dávkou CI-994 (v dňoch 17-21, 24-28 a 31-35). Údaje v Tabuľke 3 ukazujú, že žiadne zo zvierat liečených samotným CI-994 nebolo na konci štúdie bez prítomnosti nádoru, že 30% (3 z 10) zvierat liečených capecitabínom samým bolo na konci štúdie bez prítomnosti nádoru, a že 70% (7 z 10) zvierat liečených kombináciou CI-994 plus capecitabín bolo na konci štúdie bez prítomnosti nádoru.

V Tabuľke 4 sú uvedené výsledky rovnakej štúdie, s výnimkou toho, že kombinačné látky CI-994 a capecitabín boli podané súčasne v dňoch 3-7 a 10-14. V podávaní CI-994 bolo pokračované v dňoch 17-21, zatiaľ čo terapia capecitabínom bola ukončená 14. deň.

Tabuľka 4

Protinádorový účinok kombinácie CI-994 a preparátu Xeloda na modele nádoru hrubého čreva myši.

C26: Účinok súčasnej liečby preparátom CI-994 a Xeloda na časné štádium nádoru.

CI-994		Xeloda		Toxické úmrtia	% zmeny váhy[b]	Protinádorový účinok				
Dávka[a]	Rozpis	Dávka[a]	Rozpis			CR[c]	PR[d]	T-C[e] (ad)	Net Log_{10} Kill[f]	% bez nádoru
7,5	3-7, 10-14, 17-21	0	-	0/10	+5	časné štádium	časné štádium	1,6	-2,2	0/10
15		0	-	0/9	-8	časné štádium	časné štádium	1,0	-2,3	0/9
30		0	-	1/9	-11	časné štádium	časné štádium	4,6	-1,8	0/9
60		0	-	0/9	-12	časné štádium	časné štádium	4,8	-1,8	0/9
0	-	500	3-7, 10-14	0/10	+2	časné štádium	časné štádium	15,2	0,6	0/10
0	-	750		0/10	-12	časné štádium	časné štádium	20,4	1,3	1/10
7,5	3-7, 10-14, 17-21	500	3-7, 10-14	0/10	+6	časné štádium	časné štádium	15,4 (16,8)	-0,4	0/10
15		500		0/10	+6	časné štádium	časné štádium	14,5 (16,2)	-0,5	1/10
30		500		0/10	-11	časné štádium	časné štádium	14,2 (19,8)	-0,5	0/10
60		500		0/10	-8	časné štádium	časné štádium	18,1 (20,0)	0,0	1/10
7,5	3-7, 10-14, 17-21	750	3-7, 10-14	0/10	-11	časné štádium	časné štádium	19,1 (22,0)	0,2	0/10
15		750		0/10	-7	časné štádium	časné štádium	16,9 (21,4)	-0,2	2/10
30		750		0/10	-14	časné štádium	časné štádium	17,4 (25,0)	-0,1	0/10
60		750		1/10	-18	časné štádium	časné štádium	16,4 (25,2)	-0,2	0/10

[a] dávka je v mg/kg/deň

[b] Úbytok váhy je maximálny úbytok patrný počas liečby; prírastok váhy je váha na konci liečby.

[c] Úplná odpoveď (CR) predstavuje nádor, ktorý nemohol byť detekovaný na konci štúdie. Toto bol test v časnom štádiu, preto nemohli byť CR vyrátané.

[d] Čiastočná odpoveď (PR) predstavuje nádor, ktorý sa zmenšil o 50% alebo viacej počas štúdie. Toto bol test v časnom štádiu, preto nemohli byť PR vyrátané.

[e] Rozdiel v dňoch pre liečené (T) a kontrolné (C) nádory po dosiahnutiu 750 mg. Hodnoty v zátvorke predstavujú T-C hodnoty pre aditívny protinádorový účinok.

[f] Čistý $\log_{10}$ usmrtenia nádorových buniek bol vyrátaný z T-C hodnoty.

Príklad 5

Kombinácia CI-994 plus gemcitabín a CI-994 plus cisplatina boli hodnotené na bunkách ľudského ovariálneho karcinómu a údaje boli analyzované podľa programu autorov Chou a Talalay, ktorý preukázal obe kombinácie ako synergistické.

Ľudské ovariálne bunky Ovcar-4

Ľudské bunky ovariálneho karcinómu Ovcar-4 boli umiestnené do 96-jamkových kultivačných doštičiek v kultivačnom médiu RPMI 1640 suplementovanom 20% fetálnym teľacím sérom a 10 ug/ml inzulínu. Rôzne koncentrácie CI-994 a buď cisplatiny alebo gemcitabínu boli pridané dohromady 24 hodín potom, čo boli bunky umiestnené do kultivačných doštičiek, kde boli prichytené. Účinok CI-994, gemcitabínu alebo cisplatiny samotnej alebo v kombinácii na proliferáciu buniek Ovcar-4 bol určený po 96hodínové inkubácii pri teplote 37°C za použitia SRB stanovenia, ako bolo popísané skoršie (Skehan P., Stoneng R, Scudiero D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 1990;82:1107-1112). Údaje kombinačnej chemoterapie boli analyzované za použitia programu Biosoft "Dose Effect Analysis with Microcomputers for IBM PC , ktorý je štandardným programom pre kvantifikáciu synergistických, aditívnych a antagonistických účinkov protinádorových látok a je založený na princípe mediánového efektu zákona hmoty-účinku za použitia modelu enzýmového kinetického systému popísaného autormi Chou a Talalay. Grafy frakcií ovplyvnených (Fa) verzus kombinačný index (CI) sú nazývané Fa-CI grafy. Tieto grafy ukazujú synergistické, aditívne a antagonistické účinky 2 liekov o rôznych koncentráciách v zmesi, ktorá je sériovo nariedená. Pokiaľ je vytvorené niekoľko zmesí, je možné odhadnúť pomer optimálnej kombinácie pre maximálnu synergiu. Rôzne

koncentrácie obvykle vedú k rôznym stupňom synergistických, aditívnych a antagonistických účinkov. CI hodnoty pod 1 ukazujú na synergistické účinky, CI hodnoty nad 1 ukazujú na antagonistické účinky a hodnoty okolo 1 ukazujú na aditívny účinok. Obrázky 5 a 6 ukazujú reprezentatívne Fa-CI grafy pre CI-994 plus gemcitabín (Obrázok 5) a CI-994 plus cisplatina (Obrázok 6). V oboch grafoch cez celé rozmedzie Fa sú hodnoty CI menšie ako, čo ukazuje na synergiu liekových kombinácií.

Klinické hodnotenie kombinačnej liečby

Toto je multicentrická, otvorená štúdie vo Fáze 1 zameraná na liečbu pacientov s pokročilými solídnymi nádormi pomocou CI-994 v kombinácii s gemcitabínom.

Cieľom tejto štúdie je určiť (1) maximálnu tolerovanú dávku (MTD), (2) doporučenú dávku pre Fázu 2, (3) farmakokinetiku, (4) bezpečnostný profil, a (5) pozorovať protinádorovú aktivitu CI-994, pokiaľ je tento liek podávaný v kombinácii s gemcitabínom pacientom s pevnými nádormi. Primárnym parametrom účinnosti je získanie buď to čiastočnej odpovedi (PR) alebo kompletnej odpovedi (CR). Sekundárne parametre zahrnujú čas do PR alebo CR, trvanie PR alebo CR a prežívanie.

Gemcitabín je podávaný ako 30 minútová intravenózna infúzia v dňoch 1, 8 a 15 z 28-denného liečebného protokolu pri použití pôvodnej dávky 1000 mg/m^2. CI-994 je podávaný perorálne v dennej dávke po dobu 21 dní z 28-denného cyklu a začína sa s liečbou prvý deň. Pacienti môžu byť liečení následnými cyklami v závislosti od individuálnej tolerancie a odpovedi na liečbu. U pacientov, ktorých ochorenie neodpovedá na liečbu, alebo u ktorých sa vyvíjajú netolerovateľné

nežiadúce účinky, je liečba prerušená.

Pôvodná dávka CI-994 je 4 mg/m^2. V každej dávke budú liečení minimálne 3 pacienti. Dávka sa zvyšuje o 2 mg/ m^2 až do dosiahnutia MTD. Desať ďalších pacientov je určené k liečbe dávkou odporúčanou pre Fázu 2, u ktorej je očakávané, že bude MTD, alebo dávkou pod MTD.

Ako náhle pacient zaháji liečbu v rámci štúdie, znemožní pridanie ďalšej nádorovej liečby posúdenia bezpečnosti a účinnosti a preto nie je táto ďalšia liečba dovolená. Toto obmedzenie sa vzťahuje na systémové cytotoxické, hormonálne, imunologické, alebo ďalšie biologické látky, ak je pacient v liečebnej fáze tohoto protokolu. Pacienti, ktorí vyžadujú paliatívnu rádioterapiu v priebehu štúdie sú obecne považovaní, že majú progresívne ochorenie a hoci existuje záväzná informácia opačného charakteru, je u nich liečba v rámci štúdie prerušená. Pacienti, u ktorých sa vyvinú nové metastázy v mozgu môžu mať liečbu prerušenú, aby mohol byť prevedený cyklus kraniálnej iradiácie. Potom môže byť liečba v rámci štúdie znovu zahájená po obdobím určenom k zotaveniu a trvajúcim aspoň 1 týždeň.

Antiemetiká môžu byť použité podľa uváženia výskumného pracovníka pre prevenciu a/alebo liečbu nauzey alebo vracania. Malo by byť vyvinuté úsilie k zabráneniu nauzey a vracania, pretože tieto komplikácie môžu pacientovi zabrániť v užívaní alebo v absorpcii perorálnych dávok CI-994. Tento faktor je obzvlášť relevantný 1., 8. a 15. deň, kedy je podávaný tiež gemcitabín. Pretože CI-994 spôsobuje sedáciu a somnolenciu vo vyšších dávkach programu Fázy I, mala by byť použitá antiemetiká, ktoré najmenej pravdepodobne spôsobujú tieto nežiadúce účinky.

K liečbe epizód ťažkej myelosupresie, ktoré sú komplikované infekciou môžu byť podľa uváženia výskumného pracovníka použité kolónie stimulujúce faktory, ale tieto látky by nemali byť inak používané k podpore nízkeho počtu bielych krviniek alebo k udržaniu intenzity dávky.

Pokiaľ sú splnené kritéria pre kompletnú odpoveď (CR) podajte 2 ďalšie liečebné cykly po potvrdení CR a potom kompletne opäť posúďte stav ochorenia u pacienta. Pokiaľ je u pacienta zistené, že je v tomto čase klinicky bez príznakov, prerušte liečbu gemcitabínom a pokračujte v podávaní CI-994 po dobu ďalších 3 mesiacov za použitia rovnakej dávky a rozpisu (3 týždne liečby/1 týždeň bez liečby). V tomto čase znovu kompletne posúďte stav ochorenia pacienta. Pokiaľ je pacient stále v CR, musí výskumný pracovník zhodnotiť riziká a potenciálny prospech pokračovania liečby pomocou CI-994.

Liečebné cykly

Liečebný cyklus sa skladá z gemcitabínu podaného intravenózne 1., 8. a 15. deň 28-denného cyklu plus CI-994 podávaného denne perorálne pri zahájení liečby 1. deň a prebiehajúci po dobu 21 dní z 28-denného cyklu. Cykly by mali byť opakované 29. deň, pokiaľ prebehlo adekvátne zotavenie z nežiadúcich účinkov a myelosupresie, definovaných ako nehematologické parametre Stupňa rovného alebo menšieho ako 1, počtu doštičiek nad 100000/ul a absolútneho počtu neutrofilov nad 1500/ul. Následné cykly môžu byť opozdené o týždenné intervaly do celkového počtu 3 týždňov. Pokiaľ nedošlo k zotaveniu do 50. dňa, je u pacienta prerušená liečba v rámci štúdie.

Dávkovanie gemcitabínu

Úvodná dávka gemcitabínu v každom cykle je 1000 mg/ m^2 podávaná v 30-minútovej intravenóznej infúzii. Počas liečebného cyklu môže byť vyžadovaná úprava dávky. Riaďte sa odporúčaniami výrobca týkajúcich sa prípravy a podávania.

Dávkovanie CI-994

Dávky CI-994 sú vypočítané na podklade plochy telesného povrchu (BSA) a musia byť potom zaokrúhlené na najbližšiu dostupnú silu kapsuly. CI-994 je dostupný v silách kapsúl 2,5, 5 a 25 mg. Dávky môžu byť užívané bez ohľadu na jedlo.

Úvodná dávka CI-994 je 4 mg/ m^2. Následné dávky sa zvyšujú (alebo znižujú, pokiaľ je to nezbytné) fixným nárastom 2 mg/ m^2 až do určenia MTD. Individuální pacienti nemusia byť liečení zvyšujúcimi sa dávkami gemcitabínu alebo CI-994 v následných cykloch. Pacientom môže byť podávaná nižšia dávka CI-994 v následnom cyklu, pokiaľ došlo k objaveniu sa toxických účinkov obmedzujúcich dávku.

Traja noví pacienti budú posudzovaní pri každej novej dávke. Minimálna doba, po ktorú musia byť títo pacienti sledovaní, je 4 týždne pred podaním novej dávky (hoci by liečba bola prerušená skôr a pacient sa zotavuje z nežiadúcich účinkov. Pokiaľ sa u žiadneho z týchto 3 pacientov neobjaví toxické účinky obmedzujúce dávkovanie, môže byť pristúpené k vyššej dávke. Pokiaľ sa u pacienta objaví toxické účinky obmedzujúce dávku, budú do štúdie v tejto dávke zaradení 3 ďalší pacienti. Pokiaľ dôjde u 2 alebo viacej pacientov zo šiestich k rozvoju toxických účinkov obmedzujúcich dávku pri rovnakej dávke, je táto dávka považovaná za MTD.

Pacient, ktorý môže byť posudzovaný, je definovaný ako ten, ktorý bol liečený 3 týždennými dávkami gemcitabínu plus

aspoň 80% dávok CI-994 (17 alebo viacej dávok), alebo pacient, ktorého liečebný cyklus bol prerušený časne alebo v dôsledku rozvoja nežiadúcich účinkov vzniklých v dôsledku liečby (menej ako 17 dávok). Pacient, ktorý užíval menej ako 17 dávok CI-994 alebo neukončil liečebný cyklus z dôvodov nesúvislých s liečbou (napríklad zmeškané kontroly, doužívanie CI-994, rozvoj sprievodného ochorenia, ktoré znemožnilo chorému prehltnúť kapsuly, rozvoj rýchlo progredujúceho ochorenia), nie je považovaný za pacienta, ktorý by mohol byť hodnotený na toleranciu voči tejto dávke.

Pacienti by mali užívať dávku CI-994 v približne rovnaký čas každý deň. Povolená je však variácia 12 hodín na každú stranu pre akúkoľvek z dávok, radšej ako ju neužiť vôbec. Pokiaľ pacient neužije dávku vôbec, musí byť poučený, aby sa nesnažil užiť túto dávku ďalší deň naviac. Pokiaľ pacient vracia kedykoľvek po podaniu dávky CI-994, musí byť poučený, aby sa nesnažil užiť túto dávku ďalší deň naviac, ale pokračovať následnou dávkou druhý deň, ako je predpísané.

1., 8. a 15. deň by mala byť podaná dávka CI-994 2 hodiny pred dávkou gemcitabínu, aby sa zaistila maximálna absorpcia pre prípad vracania po dávke gemcitabínu.

Pokiaľ je určená MTD, bude liečené ďalších 10 pacientov dávkou Fázy 2, u ktorej je očakávané, že je MTD alebo dávkou pod MTD.

Úprava liečby počas cyklu

Pokračovanie gemcitabínu a CI-994 počas cyklu je závislé na tolerancii pacienta a hematologických parametroch. Znížené dávky gemcitabínu môžu byť vyžadované 8. a 15. deň, ako je vyžadované výrobcom a uvedené v tabuľke nižšie. Dávka CI-994

by nemala byť zvýšená alebo znížená počas liečebného cyklu, hoci časné ukončenie môže byť vyžadované, ako je popísané nižšie. Pokiaľ musí byť obidve liečby v rámci štúdie zastavené pred ukončením cyklu, neukončujte tento cyklus, ale namiesto toho sledujte pacienta do zotavenia a potom znovu otvorte cyklus za použitia zníženej dávky CI-994.

Parameter	Úprava dávky počas liečebného cyklu	
	% plnej dávky gemcitabínu	% plnej dávky CI-994
Absolútny počet neutrofilov/ul		
nad 1000	100	100
500 až 999	75	100
pod 500	100	0
alebo počet doštičiek/ul		
nad 100000	100	100
50000 až 99000	75	100
pod 50000	0	0
alebo s liečbou spojená nehematologická toxicita		
Stupeň 0-2	100	100
Stupeň 3 alebo 4	0	0

Úprava dávkovania gemcitabínu uvedená vyššie je založená na výsledkoch z toho istého dňa. Napríklad odoberte 8. deň krv na krvný obraz a skontrolujte výsledky. Určite, či má byť pokračované v liečbe rovnakou dávkou. Pokiaľ áno, pacient aj naďalej užíva dávku CI-994. O dve hodiny neskoršie podajte dávku gemcitabínu, ktorá, ak je to nezbytné, môže byť znížená.

Rozhodnutie prerušiť liečbu dávkou CI-994 počas cyklu je založené na nežiadúcich účinkoch alebo výsledkoch hematológie.
Príklad.
Pacient má počet doštičiek 11. deň 45000/ul. Poučte pacienta, aby zastavil užívanie kapsúl CI-994 (a vrátil všetky fľaštičky od liekov podávaných v rámci štúdie). Naberte krv na ďalší krvný obraz 15. deň. Pokiaľ je počet doštičiek 15. deň medzi 50000 a 99000/ul, podajte 75% vypočítané dávky gemcitabínu, ale nepodávajte dávku CI-994. Pokiaľ je počet doštičiek 15. deň pod 50000/ul, nepodávajte opäť gemcitabín. Zvážte ukončenie cyklu a sledujte pacienta do zotavenia. V každom prípade môže byť pacientovi podaný následný liečebný cyklus za použitia rovnakej úvodnej dávky gemcitabínu (1000 mg/ m^2) a dávky CI-994, ktorá bola znížená o 2 mg/ m^2.

Formulácia lieku a jeho stabilita

Gemcitabín je získaný z komerčných zdrojov. Sledujte odporučenie výrobca týkajúce sa podmienok prípravy, podávania, stability a skladovania.

CI-994 je formulovaný do identicky vypadajúcich želatínových kapsúl obsahujúcich 2,5, 5, alebo 25 mg lieku v rámci štúdie, plus inaktívnu zložku ako je laktóza, kukuričný škrob a mastenec alebo polyetylén glykol 6000. Skladujte pri kontrolovanej pokojovej teplote.

Uvedené dáta ukazujú neočakávane priaznivú interakciu medzi acetyldinalínom a gemcitabínom a medzi acetyldinalínom a cisplatinou. Tento vynález preto poskytuje spôsob liečby citlivých novotvarov zahrnujúcu podanie acetyldinalínu v režime spolu s gemcitabínom, jeho farmaceuticky prijateľnou soli, alebo s cisplatinou. Kombinácia obecne zahrnuje oddelené zabalenie každej aktívnej zložky, čím vylučuje akúkoľvek

interakciu medzi látkami pred podaním. Pokiaľ je požadované, môžu byť individuálne zabalené lieky umiestnené do jednej krabice ako súprava, čo je pohodlné pre ošetrujúceho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka. Citlivé novotvary, ktoré majú byť liečené podľa tohoto vynálezu zahrnujú solídne nádory, najmä pokročilé solídne nádory a nemalobunečný nádor pľúc, rovnako tak ako nádor z buniek obličiek, nádor pankreatu, nádor hlavy a krku, ovariálny nádor, myelóm, nádor prostaty a nádor prsníka.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kombinácia protinádorových látok obsahujúca protinádorové množstvo acetyldinalínu a protinádorové množstvo gemcitabínu, jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, capecitabín alebo cisplatinu.

2. Kombinácia podľa patentového nároku 1 obsahujúca acetyldinalín formulovaná ako kapsula.

3. Kombinácia podľa patentového nároku 1 obsahujúca gemcitabín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ formulovaná ako sterilní roztok pre intravenózne infúzie.

4. Kombinácia podľa patentového nároku 3 obsahujúca gemcitabín monohydrochlorid.

5. Kombinácia podľa patentového nároku 3 obsahujúca gemcitabín monohydrobromid.

6. Kombinácia podľa patentového nároku 2 obsahujúca cisplatinu.

7. Kombinácia podľa patentového nároku 2 obsahujúca capecitabín.

8. Spôsob liečby nádorového ochorenia zahrnujúci podanie protinádorového množstva kombinácie podľa patentového nároku 1 živočíchovi potrebujúcemu túto liečbu.

9. Spôsob patentového nároku 8, kde liečeným nádorovým ochorením je nemalobunečný nádor pľúc.

10. Spôsob patentového nároku 9 zahrnujúci podanie acetyldinalínu v kombinácii s gemcitabín monohydrochloridom.

11. Spôsob patentového nároku 9 zahrnujúci podanie acetyldinalínu v kombinácii s cisplatinou.

12. Spôsob patentového nároku 9 zahrnujúci podanie acetyldinalínu v kombinácii s capecitabínom.

13. Spôsob patentového nároku 8, kde liečeným nádorovým ochorením je nádor prostaty.

14. Spôsob patentového nároku 13 zahrnujúci podanie

acetyldinalínu v kombinácii s gemcitabín monohydrochloridom.

15. Spôsob patentového nároku 13 zahrnujúci podanie acetyldinalínu v kombinácii s cisplatinou.

16. Spôsob patentového nároku 13 zahrnujúci podanie acetyldinalínu v kombinácii s capecitabínom.

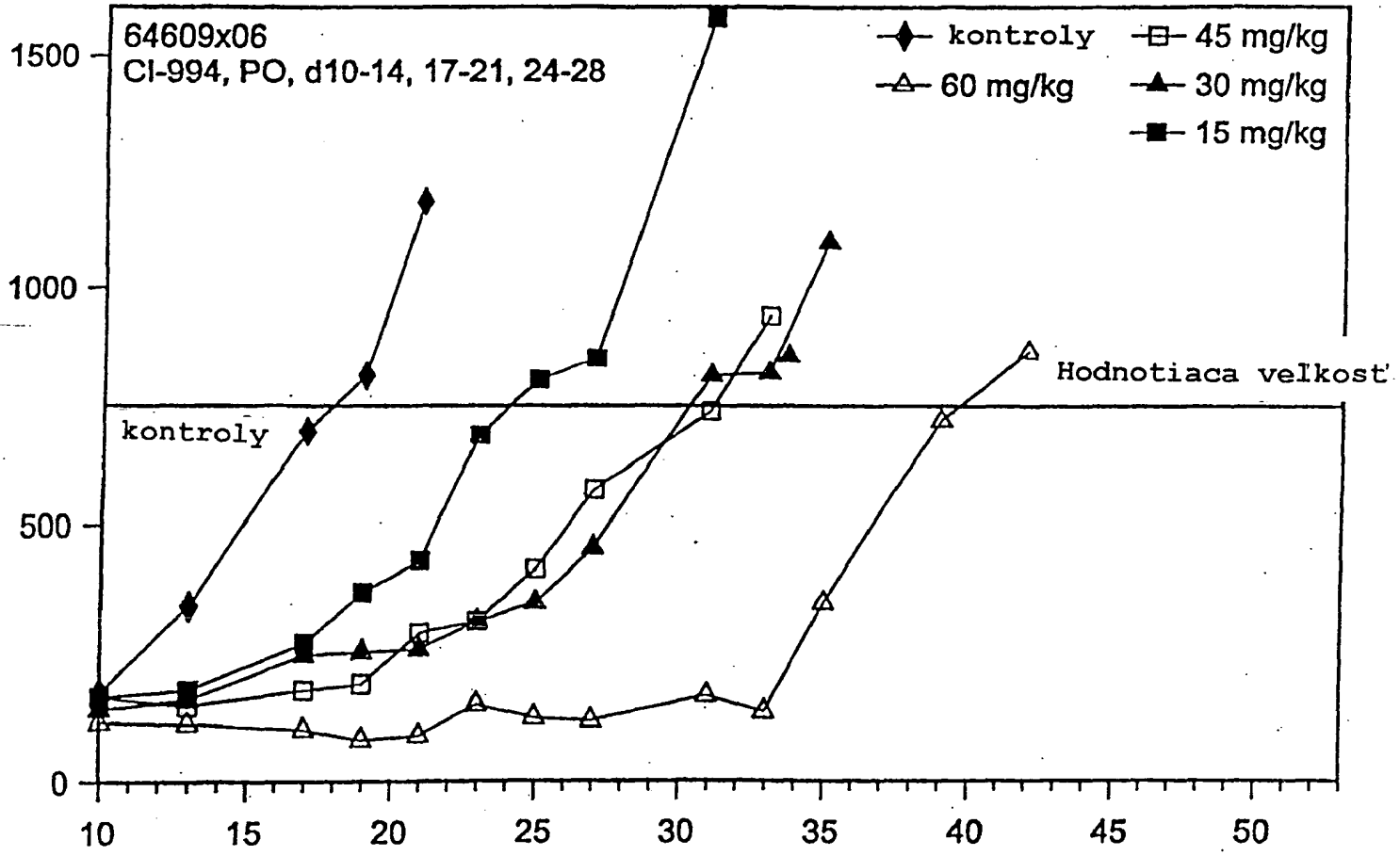
17. Spôsob patentového nároku 8, kde liečeným nádorovým ochorením je lokálne pokročilý (neresekovateľný Štádium II alebo Štádium III), alebo metastatický (ŠtádiumIV) adenokarcinóm pankreatu.

18. Súprava obsahujúca acetyldinalín v jednom oddiele a gemcitabín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ v druhom oddiele.

19. Súprava obsahujúca acetyldinalín v jednom oddiele a cisplatinu v druhom oddiele.

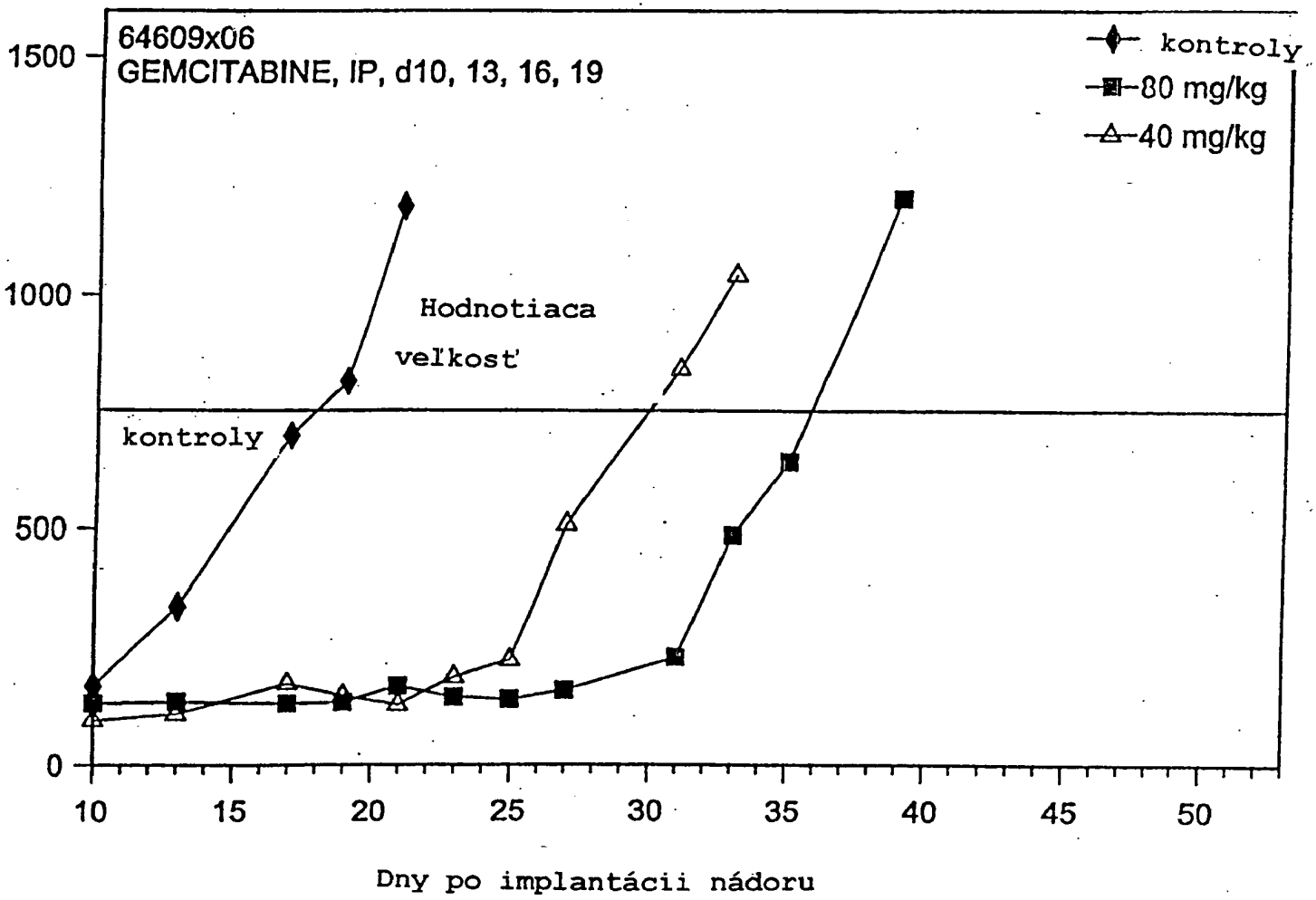
20. Súprava obsahujúca acetyldinalín v jednom oddiele a capecitabín v druhom oddiele.

Obr-1 Účinok CI-994 proti dlaždicovému pľúcnemu karcinómu LC12



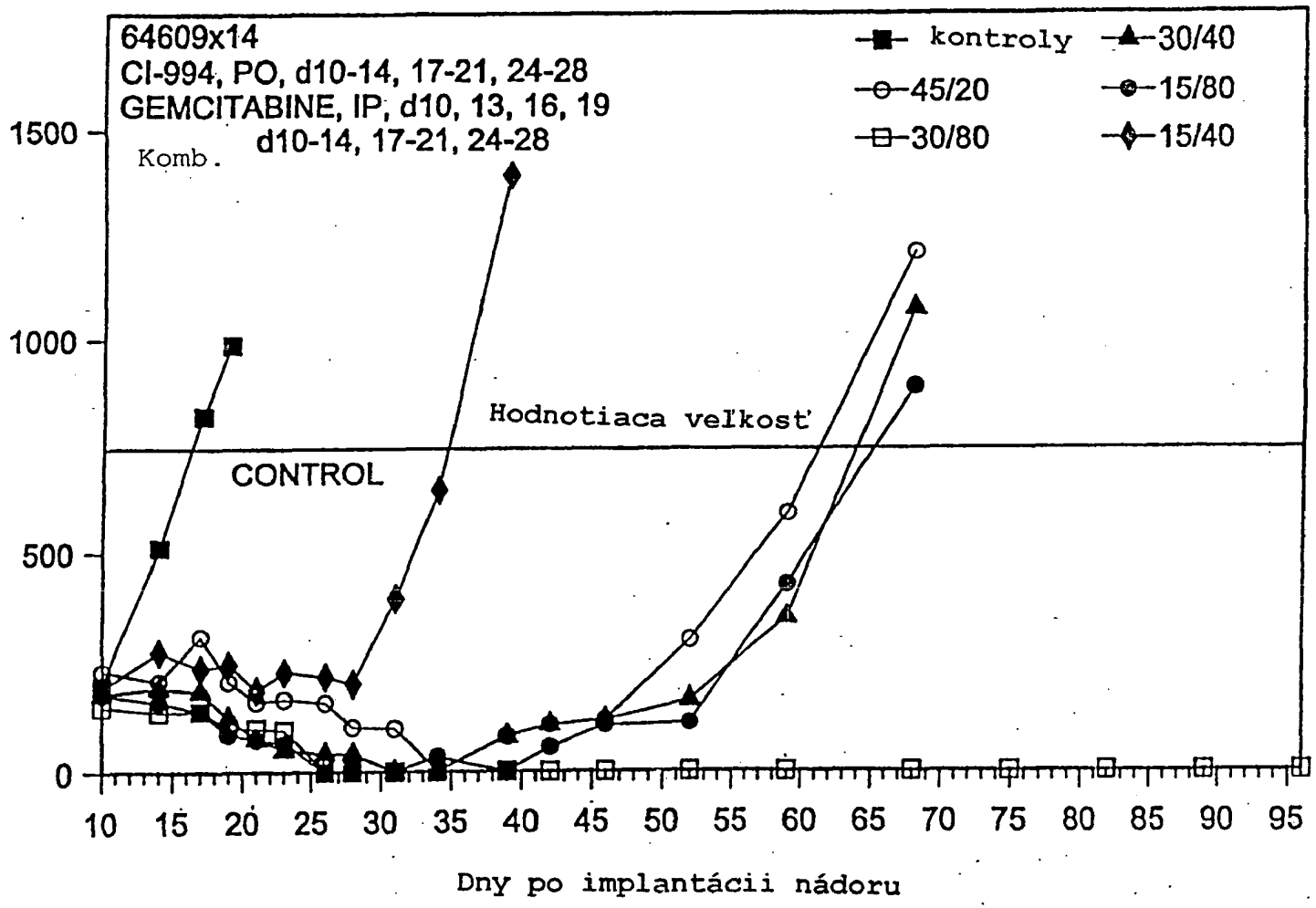
PP 490-01

Obr-2 Účinok gemcitabínu proti dlaždicovému pľúcnemu karcinómu LC12



PP 360-01

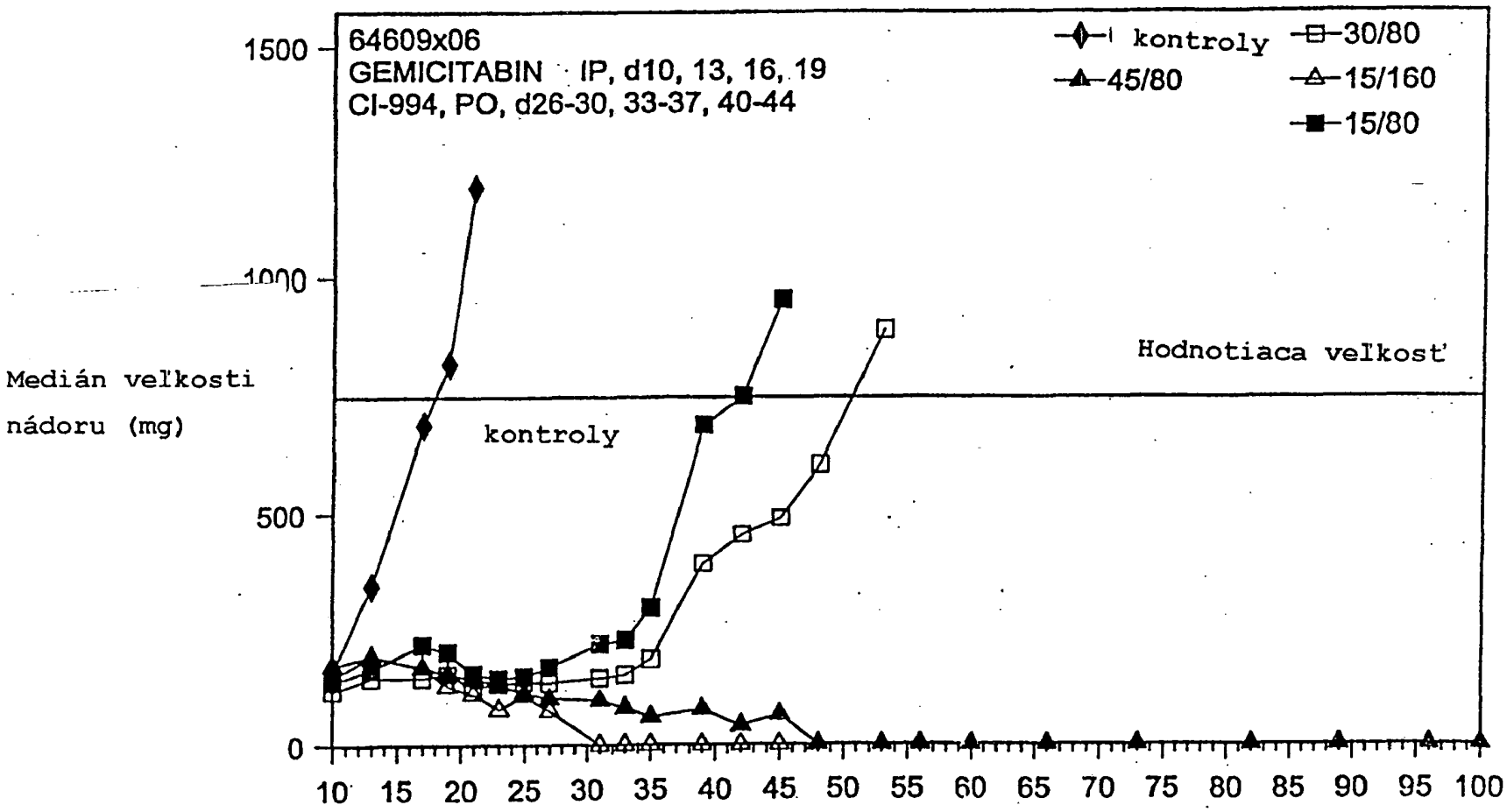
Obr-3 Účinok CI-994 v kombinácii s gemcitabínom proti dlaždicovému pľúcnemu karcinómu LC12



Medián veľkosti nádoru (mg)

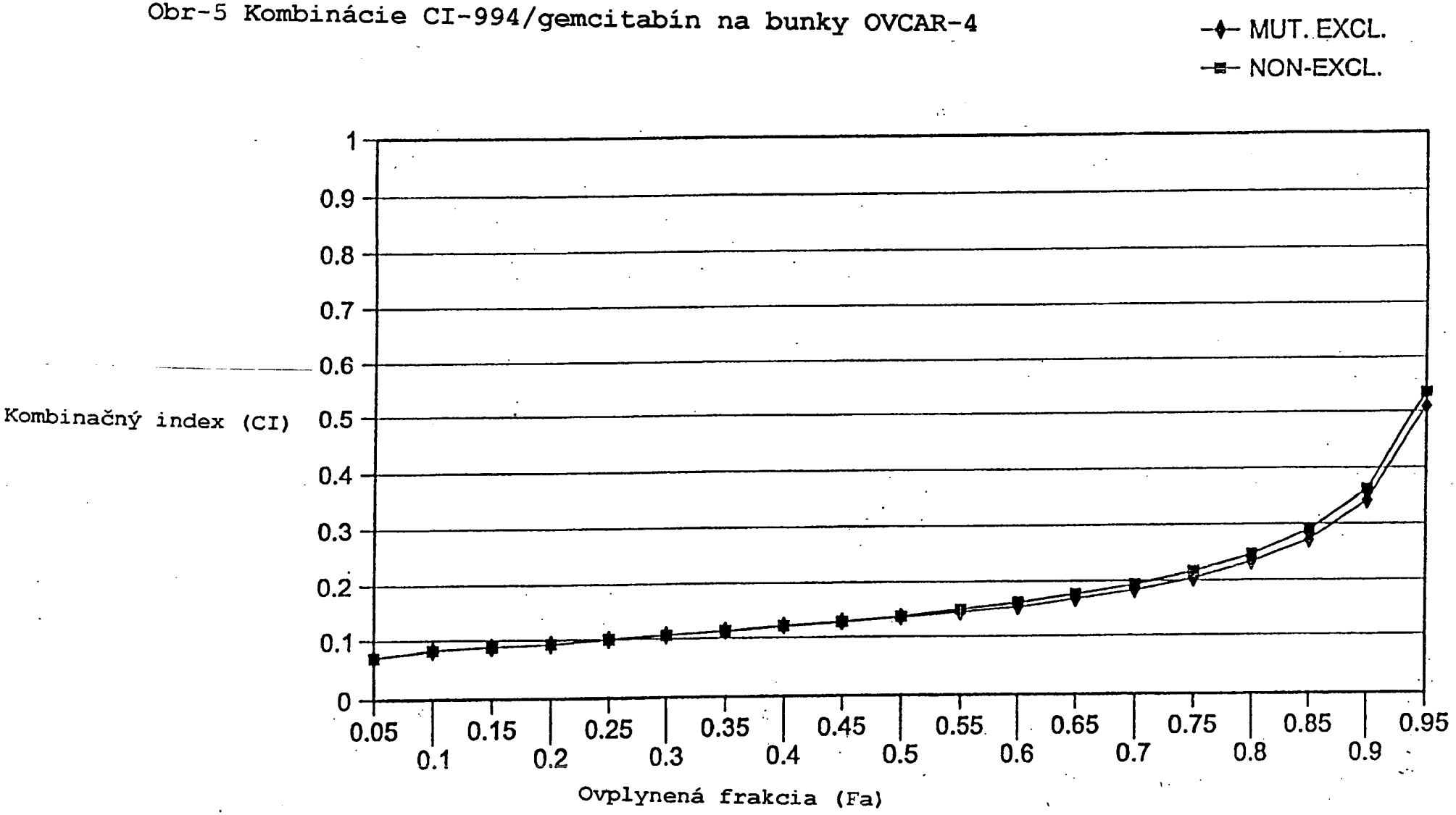
PP 360-01

Obr-4 Účinok CI-994 v kombinácii s gemcitabínom proti dlaždicovému pľúcnemu karcinómu LC12

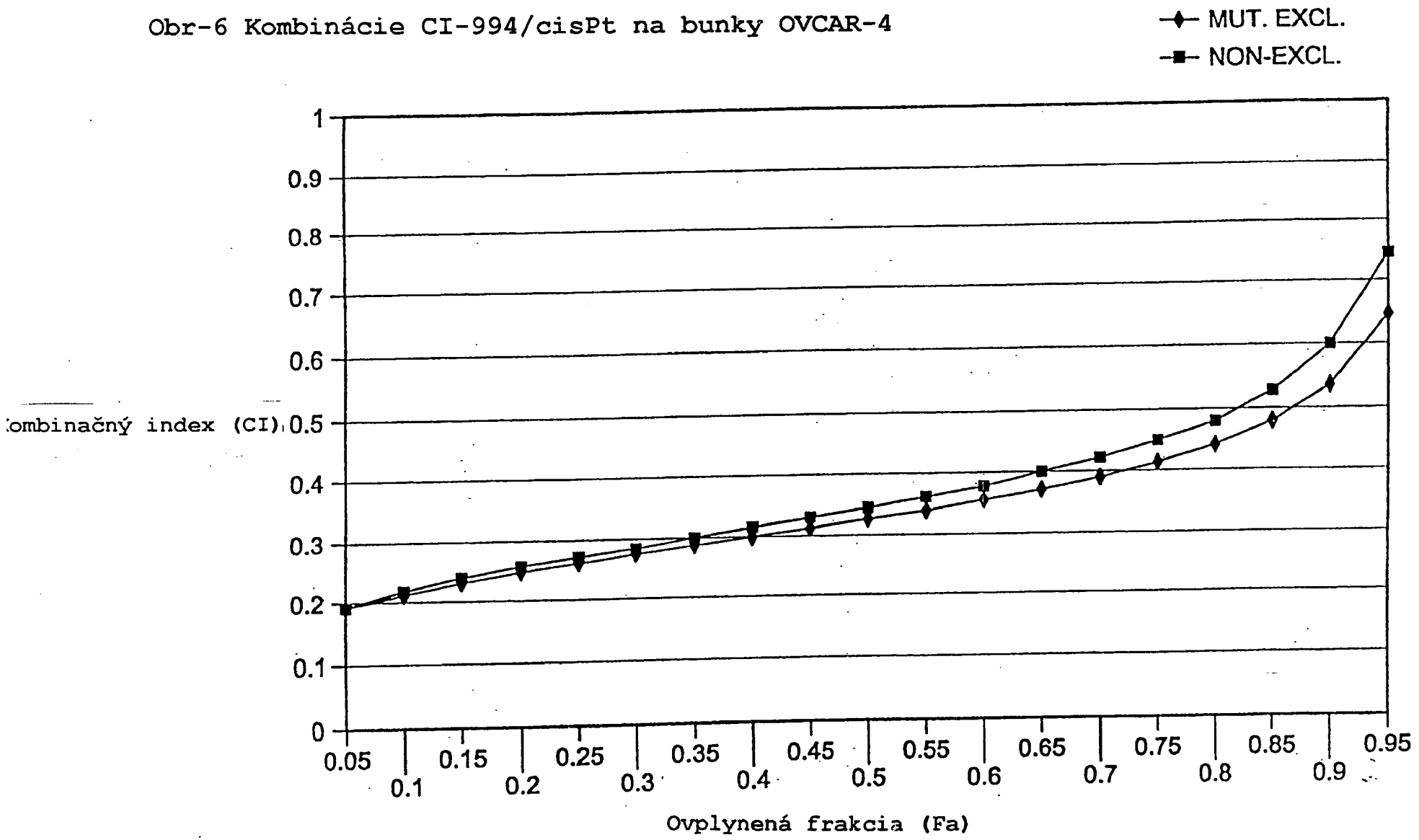


PP 329-01

Obr-5 Kombinácie CI-994/gemcitabín na bunky OVCAR-4



Obr-6 Kombinácie CI-994/cisPt na bunky OVCAR-4



PP 360-01