

SUOMI - FINLAND

Patentti No 125478

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

on tänään myöntänyt 15 päivänä joulukuuta 1967 annetun patenttilain siihen myöhemmin tehtyine muutoksineen nojalla oheisen patenttijulkaisun mukaisen patentin. Patentinhaltijan nimi, keksinnön nimitys ja patenttihakemuksen tekemispäivä käyvät ilmi patenttijulkaisun etusivulta.

Helsingissä, 30.10.2015

*Rauni Hagman
Pääjohtaja*



SUOMI – FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN



FI000125478B

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 125478 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

30.10.2015

(51) Kv.lk. - Int.kl.

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

20105327

(22) Saapumispäivä - Ankomstdag

30.03.2010

(24) Tekemispäivä - Ingivningsdag

30.03.2010

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

12.10.2011

(73) Haltija - Innehavare

1 • **Neuvonen, Pertti**, Halkosuontie 81 G, 00660 HELSINKI, SUOMI - FINLAND, (FI)
2 • **Niemi, Mikko**, Rauhankatu 11 E 78, 00170 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)
3 • **Backman, Janne**, Syrjäkuja 9 B 6, 02760 ESPOO, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 • **Neuvonen, Pertti**, HELSINKI, SUOMI - FINLAND, (FI)
2 • **Niemi, Mikko**, Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)
3 • **Backman, Janne**, ESPOO, SUOMI - FINLAND, (FI)

(74) Asiamies - Ombud

Kolster Oy Ab, Iso Roobertinkatu 21 - 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää gemfibrotsiiliä ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkettä
Farmaceutisk komposition, som innehåller gemfibrozil och CYP2C8- och/eller OATP-substratläkemedel

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

WO 9938498 A1,
Bergman, E. et al. Enterohepatic Disposition of Rosuvastatin in Pigs and the Impact of Concomitant Dosing with Cyclosporine and Gemfibrozil. Drug Metabolism and Disposition 2009, Vol. 37, No. 12, s. 2349-2358, Scheen, A.J. Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents: An Update. Drug Safety 2005, Vol. 28, No.7, s. 601-631

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee gemfibrotsiilin käyttöä CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen vaikutuksen säätämiseen, jolloin gemfibrotsiilia annetaan alle 1 200 mg/päivä. Keksintö koskee myös gemfibrotsiilia sisältävää farmaseuttista koostumusta, jolla saadaan aikaan merkittävä CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen plasmaprofiilien paraneminen nisäkkäillä.

Uppfinningen avser användning av gemfibrozil för reglering av effekten av ett CYP2C8- och/eller OATP-substratläkemedel, varvid gemfibrozil ges under 1 200 mg/dag. Uppfinningen avser också en farmaceutisk komposition som innehåller gemfibrozil, varmed åstadkoms ett avsevärt förbättrande av CYP2C8- och/eller OATP-substratläkemedlets plasmaprofiler hos däggdjur.

Farmaseuttinen koostumus, joka sisältää gemfibrotsiiliä ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkettä

Keksinnön ala

Tämä keksintö liittyy farmasian alaan ja erityisesti farmaseuttiseen koostumukseen, joka käsittää gemfibrotsiilia. Gemfibrotsiili tai sen metaboliitti estää sytokromi P450 (CYP) 2C8 -isotsyymien ja orgaanisten anionien transport-teripolypeptidien (OATP) aktiivisuuksia.

Keksinnön tausta

Sytokromi P450 (CYP) on entsyymien suurperhe, joka vastaa elävissä organismeissa useimpien lääkeaineiden ja monien endogeenisten aineiden metaboliasta. CYP2C8 on yksi CYP-isoentsyymeistä, mutta sen merkitys monien lääkeaineiden metaboliassa on tiedostettu vasta viime vuosina. Jopa nykyäänkin tieto CYP2C8:n osuudesta monien lääkeaineiden metaboliassa on riittämätön ja virheellinen.

CYP2C8:n tiedetään olevan tärkeä useiden lääkeaineiden, esimerkiksi tiettyjen oraalistien diabeteslääkkeiden ja tiettyjen syöpälääkkeiden metabolialle. CYP2C8:n aktiivisuus vaihtelee perinnöllisesti, mikä voi aiheuttaa merkittävää yksilöiden välistä vaihtelua CYP2C8:n substraattilääkkeiden plasmapitoisuuksissa, vaikutuksissa ja haittavaikutusten riskissä. CYP2C8 on herkkä myös tietyille lääkeyhteisvaikutuksille.

Eri OATP:t voivat vaikuttaa niiden substraattilääkkeiden kuljetukseen soluihin, esimerkiksi maksasoluihin. Gemfibrotsiili ja sen glukuronidimetaboliitti voivat estää näiden transporttereiden aktiivisuutta ja vaikuttaa niiden substraattilääkkeiden farmakokinetiikkaan, tehoon ja haittavaikutusten riskiin.

Lääkkeiden haittavaikutukset voivat aiheuttaa vakavia ongelmia monilla potilailla. Monet näistä haittavaikutuksista ovat pitoisuudesta riippuvaisia, A-tyypin haittavaikutukseksi yleisesti kutsuttuja. Oikean lääkevaikutuksen ennakointi on vaikeaa, jos lääkkeen plasmapitoisuuksissa on suurta yksilöiden välistä vaihtelua, johtuen esim. metaboloivien entsyymien tai transporttereiden aktiivisuuden perinnöllisestä vaihtelusta. Tämä vaihtelevuus lisää haittavaikutusten riskiä, koska lääkkeet annostellaan tavallisesti ”keskimääräisen” potilaan tarpeiden mukaan. Täten yksittäisen potilaan kohdalla on olemassa riski liian korkeasta lääkepitoisuudesta (lisääntynyt toksisuus) tai liian matalasta lääkepitoisuudesta (riittämätön vaikutus). Yksilöllinen vaihtelu voi aiheuttaa moninkertaisia eroja plasman lääkepitoisuuksissa eri henkilöiden välillä, mikä voi aiheut-

taa vakavaa yli- tai alihoitoa, erityisesti, jos lääkkeellä on kapea terapeutinen indeksi (pieni marginaali tehokkaiden ja toksisten pitoisuuksien välillä).

Lääkkeiden optimaaliset plasmaprofiilit riippuvat kyseisestä lääkkeestä ja käyttöaiheesta, mihin lääke on tarkoitettu. Lyhytkestoinen, korkea 5 lääkkeen huippupitoisuus plasmassa voi olla optimaalinen riippuen sen vaikutusmekanismista ja käyttöaiheesta. Toisaalta matala huippupitoisuus ja hidas eliminaationopeus ovat eduksi, jos huippupitoisuudet aiheuttavat haittavaikutuksia tai pidennettyä, laakeaa plasmapitoisuutta tarvitaan optimaaliseen vaikutukseen. Tämä on erityisen tärkeää jatkuvassa lääkehoidossa, koska pitempi 10 puoliintumisaika sallii lääkkeen harvemman annostelun, mikä voi olla tärkeä myös vaikutukselle. Lisäksi oraalisien hyötyosuuden lisääntyminen, esim. imeytymisnopeuden tai kokonaisimeytymisen lisäys, vähentää genetiikasta johtuvaa yksilöiden välistä vaihtelua lääkevaikutuksessa ja monien lääke-lääke yhteisvaikutusten riskiä.

15 Gemfibrotsiili, eli 5-(2,5-dimetyylifenoksi)-2,2,-dimetyylipentaanihappo, on yleisesti lipiditasojen alentamiseen käytetty lääke ja sitä käytetään sellaisenaan korkeiden veren lipidiarvojen hoitoon. Gemfibrotsiili 1 200 mg:n päivittäisenä annoksena on ollut pitkäaikaisessa kliinisessä käytössä, yli 20 vuoden ajan, hyperlipidemioiden, erityisesti triglyseridemioiden hoidossa, ja sen 20 turvallisuus on hyvin dokumentoitu monissa kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien Helsinki Heart Study. Gemfibrotsiili on kuitenkin suuresti lisännyt vakavien haittavaikutusten riskiä, mukaan lukien kuolemantapauksia, kun sitä on käytetty samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkkeiden (esimerkiksi serivastatiinin) kanssa. Serivastatiinin lisääntynyt toksisuus gemfibrotsiilin kanssa samanaikaisesti käytettäessä johtui haitallisista lääkeyhteisvaikutuksista, mitkä 25 välittyivät CYP2C8- ja/tai OATP-transportterien estosta. Yhteisvaikutus nosti CYP2C8-substraattilääke serivastatiinin plasmapitoisuudet lihastoksisiksi (Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, Neuvonen PJ., Clin Pharmacol Ther 2002 Dec;72(6):685-91).

30 Gemfibrotsiilin ja diabeteslääke repaglinidin yhteiskäyttö on myös aiheuttanut vakavia haittavaikutuksia (hypoglykemioita) ja Euroopan lääkevirasto (EMA) on määritellyt niiden yhteiskäytön vasta-aiheiseksi. Tämän henkeä uhkaavan haittavaikutuksen mekanismina on gemfibrotsiilin ja/tai sen glukuronidin aiheuttama repaglinidin CYP2C8-välitteisen metabolian estyminen ja/tai 35 repaglinidin OATP-välitteisen kuljetuksen estyminen (Niemi et al, Effects of gemfibrozil, itraconazole and their combination on the pharmacokinetics and

pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide; *Diabetologia* (2003); 46:347-351).

Tiedetään, että kanta-aine gemfibrotsiili on suhteellisen heikko CYP2C8 estäjä, mutta siitä in vivo muodostuva päämetaboliitti eli gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidi on voimakas CYP2C8:n inhibiittori ja inaktivaattori. Gemfibrotsiiliin liittyvien vakavien yhteisvaikutusten riski säilyy ainakin 12 tunnin annosteluvälin ajan annosteltaessa gemfibrotsiilia tavanomaisesti 600 mg kahdesti päivässä (Tornio et al, The effect of Gemfibrozil on Repaglinide Pharmacokinetics Persists for at Least 12 h After the Dose: Evidence for Mechanism-based Inhibition of CYP2C8 *in Vivo*. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Sep., 84(3): 403-411). CYP2C8:n aktiivisuus palautuu asteittain 1 - 4 päivässä viimeistä annoksesta gemfibrotsiiliin 600 mg kahdesti päivässä tapahtuneen annostelun jälkeen (Backman et al., CYP2C8 Activity Recovers within 96 hours after Gemfibrozil Dosing: Estimation of CYP2C8 Half-Life Using Repaglinide as an in Vivo Probe, *Drug Metab Dispos.* 2009;37(12) 2359-2366).

Euroopan Lääkevirasto ja Food and Drug Administration (FDA) ovat kontraindoineet gemfibrotsiiliin ja tiettyjen CYP2C8-substraattilääkkeiden, kuten repaglinidin, samanaikaisen käytön. Täten, nykyisen yleisen tiedon perusteella, gemfibrotsiiliin samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka metaboloituvat merkittävästi CYP2C8:n avulla, pitäisi välttää tai se on jopa vasta-aiheista.

Määritelmiä

Tässä yhteydessä käytettynä, termin "gemfibrotsiili" tarkoitetaan sisältävän lääkeaine gemfibrotsiiliin, gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidin tai minkä tahansa aihiolääkkeen, mikä pystyy metaboloitumaan gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidiksi, jollei muuta todeta. Keksinnön eräässä suoritusmuodossa "gemfibrotsiili" tarkoittaa gemfibrotsiililääkeainetta itseään. Toisessa suoritusmuodossa "gemfibrotsiili" tarkoittaa gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidia, tai mitä tahansa aihiolääkettä, mikä pystyy metaboloitumaan gemfibrotsiili-1-O-β-glukuronidiksi.

Tässä yhteydessä käytettynä, termin "CYP2C8-substraattilääke" tarkoitetaan sisältävän minkä tahansa nykyisin tunnetun tai tuntemattoman farmakologisesti aktiivisen yhdisteen tai aihiolääkkeen, joka metaboloituu CYP2C8:n avulla ja/tai jota OATP-transportterit kuljettavat.

Keksinnön lyhyt kuvaus

Keksijät ovat nyt yllättävästi havainneet, että CYP2C8- ja/tai OATP1B1-substraattilääkkeiden plasmaprofiileja voidaan optimoida erilaisten kliinisten tarpeiden mukaisesti muuttamalla gemfibrotsiilin tai gemfibrotsiilin ja substraattilääkkeiden suhdetta tai määrää farmaseuttisessa formulaatiossa.

Tyypillinen gemfibrotsiilin päiväannos sen normaalissa käytössä lipidihäiriöiden hoidossa on 1 200 mg annettuna kahtena yhtä suurena annoksena, kumpikin 600 mg. Yllättäen havaittiin, että gemfibrotsiili vaikuttaa edellä osoitetulla tavalla eri indikaatioihin tarkoitettujen erilaisten CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeiden tehostajana jo hyvin pieninä, jopa alle 10 %:n annoksina sen tavallisista kliinisesti käytetyistä annoksista.

Yhtenä näkökohtana keksintö antaa käyttöön gemfibrotsiilin käytettäväksi CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen vaikutuksen säätämiseen, jolloin gemfibrotsiilia annetaan vähemmän kuin 1 200 mg/päivä.

Toisena näkökohtana keksintö antaa käyttöön farmaseuttisen koostumuksen, joka lisää CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeiden vaikutuksen tehokkuutta, turvallisuutta ja ennakoitavuutta. Tämä on erityisen tärkeää lääkkeille, joilla on kapea terapeuttilinen indeksi, kuten suun kautta käytettävät diabeteslääkkeet ja syöpälääkkeet. Muuntamalla gemfibrotsiilin ja CYP2C8-substraattilääkkeiden suhteellisia määriä farmaseuttisessa formulaatiossa on mahdollista muuttaa CYP2C8-substraattilääkkeen huippupitoisuutta, hyötyosuutta ja eliminaationopeutta ja/tai vähentää niiden plasmapitoisuuksien päivittäistä vaihtelua ja tai vähentää niiden toksisten metaboliittien muodostumista.

Lisänäkökohtana keksintö antaa käyttöön menetelmän CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen plasmaprofiilien parantamiseen nisäkkäällä, jossa menetelmässä CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkettä annetaan potilaalle, ja gemfibrotsiilia annetaan potilaalle pienempänä kuin 1200 mg/päivä annoksena.

Keksinnön erityinen etu on, että gemfibrotsiilia voidaan käyttää pieninä määrinä, joilla ei ole mitään kliinisesti merkitsevää vaikutusta kohteen lipiditasoihin. Gemfibrotsiilin aiheuttamien minkä tahansa haittavaikutusten todennäköisyys kohteessa voidaan näin minimoida halutulla tavalla. Lisäksi voidaan välttää gemfibrotsiilin antamista tarpeettoman suurina annoksina kohteelle, jolla ei ole mitään ongelmia liian korkeiden lipiditasojen kanssa. Kuitenkin voidaan käyttää myös gemfibrotsiilin annoksia, jotka vaikuttavat veren lipiditasoihin.

Toinen keksinnön etu on, että CYP2C8-substraattilääkkeiden annoksia voidaan pienentää formulaatioissa johtuen parantuneesta oraalisesta hyötyosuudesta tai alentuneesta eliminaationopeudesta, mikä näin tuo merkittävää kustannussäästöä.

- 5 Etuna on vielä, että CYP2C8-substraattilääkkeiden mahdollisesti toksisten metaboliittien muodostumista voidaan estää lisäämällä gemfibrotsiilia farmaseuttiseen koostumukseen.

Kuvioiden lyhyt kuvaus

10 Kuvio 1A esittää suun kautta annettavien erilaisten gemfibrotsiiliannosten (0 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg ja 900 mg) vaikutusta CYP2C8- ja OATP-substraattilääkkeen (repaglinidi 0,25 mg) plasmapitoisuuksiin. Repaglinidin plasmapitoisuuksien keskiarvot kuudella koehenkilöllä on esitetty.

15 Kuvio 1B esittää puolilogaritmiasteikolla samat lukuarvot kuin on esitetty kuviossa 1A havainnollistamaan vaikutusta repaglinidin eliminaatiovaiheeseen (puoliintumisaikaan).

Kuvio 2A esittää gemfibrotsiilin eri annosten (0 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg ja 900 mg) laskennallista vaikutusta repaglinidin plasmaprofiileihin.

Kuvio 2B esittää puolilogaritmiasteikolla samat lukuarvot havainnollistamaan vaikutusta eliminaatiovaiheeseen (puoliintumisaikaan).

20 Kuvio 3A esittää kahdesti päivässä annetun gemfibrotsiilin (600 mg = mustat pallot, 100 mg = tähdet, tai 0 mg = avoimet pallot) vaikutusta neljän eri CYP2C8 / OATP-substraattilääkkeen (simvastatiini, loperamidi, rosiglitasoni ja pioglitasoni) plasmapitoisuuksiin.

25 Kuvio 3B esittää puolilogaritmiasteikolla samat lukuarvot havainnollistamaan vaikutusta eliminaatiovaiheeseen (puoliintumisaikaan).

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

30 Esillä oleva keksintö antaa käyttöön gemfibrotsiilin käytettäväksi CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen farmakokinetiikan ja/tai vaikutuksen säätämiseen, jolloin gemfibrotsiilia annetaan pienempänä annoksena kuin 1 200 mg/päivä. Keksinnön eräessä suoritusmuodossa gemfibrotsiilia annetaan alle 900 mg/päivä, edullisesti korkeintaan 300 mg/päivä, edullisemmin korkeintaan 200 mg/päivä, vielä edullisimmin enintään 100 mg/päivä, erityisesti korkeintaan 30 mg/päivä.

Toisena näkökohtana keksintö antaa käyttöön farmaseuttisen koostumuksen, joka käsittää gemfibrotsiilia ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkettä ja jossa gemfibrotsiiliä annetaan määränä, joka on alle 900 mg/päivä, edullisesti korkeintaan 300 mg/päivä, edullisemmin korkeintaan 200 mg/päivä, vielä edullisemmin korkeintaan 100 mg/päivä, erityisesti korkeintaan 30 mg/päivä.

Gemfibrotsiili ja erityisesti sen metaboliitti gemfibrotsiili-1-0- β -glukuronidi pystyvät estämään CYP2C8-isotsyymiin ja/tai OATP-transporttereiden, esim. OATP1B1, aktiivisuutta in vivo. CYP2C8-isotsyymi ja OATP-transportterit osallistuvat aktiivisesti lääkkeiden metaboliaan ja kuljetukseen ja niillä on vaikutus lääkkeen imeytymiseen, plasmapitoisuuteen ja eliminaationopeuteen.

Keksinnön mukainen koostumus käsittää gemfibrotsiilia 0,5 mg - 100 mg/annos, edullisesti 1 - 100 mg/annos, edullisemmin 30 mg - 100 mg/annos, aikaansaaden CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen plasmaprofiilin merkitsevän paranemisen nisäkkäällä. Kun gemfibrotsiili-1-0- β -glukuronidia tai aihiolääkettä, joka pystyy metaboloitumaan gemfibrotsiili-1-0- β -glukuronidiksi, käytetään koostumuksessa, niiden määrät lasketaan gemfibrotsiilina.

CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen määrä formulaatiossa säädetään sitten riippuen kyseisen substraattilääkkeen ominaisuuksista. Tarve annostella koostumus yhtenä tai kahtena annoksena ja päivittäinen annostelutiheys määräytyvät kyseisen substraattilääkkeen ominaisuuksista ja hoidettavasta tilasta. Tyypillisesti CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeiden määrät vaihtelevat 0,1 mg:sta 1 000 mg:aan, mutta saattavat olla jopa vähemmän kuin 0,1 mg ja enemmän kuin 1 000 mg, riippuen lääkkeiden tehosta ja niiden käyttöaiheista. CYP2C8-substraattilääkkeet kuuluvat erilaisiin terapeuttisiin ryhmiin, esim. oraaliin diabeteslääkkeisiin, kolesterolilääkkeisiin ja syöpälääkkeisiin.

Farmakologisesti aktiivinen yhdiste, siis CYP2C8-substraattilääke, saattaa olla yksi farmakologisesti aktiivinen molekyyli tai farmakologisesti aktiivisten molekyylien yhdistelmä. CYP2C8-substraattilääkkeet sisältävät seuraavia lääkkeitä, mutta eivät rajoitu niihin:

repaglinidi, rosiglitasoni, pioglitasoni, troglitasoni, montelukasti, tsafirlukasti, pranlukasti, paklitakseli, all-trans-retiinihapot, amiodaroni, amodiakiini, klorokiini, imatinibi, nilotinibi, lapatinibi, diltiatseemi, verapamiili, lope-ramidi, silybiini, diklofenaakki, beksaroteeni, tatsaroteenihappo, syklofosfamidi, simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini, serivastatiini, fluvastatiini, ja rosuvastatiini.

Keksinnön eräässä suoritusmuodossa koostumus käsittää esim. 100 mg gemfibrotsiilia ja 0,25 mg repaglinidia. Toisessa suoritusmuodossa koostumus käsittää 30 mg gemfibrotsiilia ja 0,25 mg repaglinidia.

- 5 Farmaseuttisessa koostumuksessa, joka käsittää gemfibrotsiilia ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkettä, CYP2C8:n substraattilääkkeen toksisten metaboliittien muodostuminen estetään.

- 10 Gemfibrotsiili käytettynä farmaseuttisissa formulaatioissa tässä keksinnössä annettuina määrinä auttaa optimoimaan CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeiden plasmaprofiilit. Tämän keksinnön yhteydessä termi "plasmaprofiilien optimointi" tarkoittaa lisääntynyttä hyötyosuutta, pienentynyttä eliminaationopeutta, pienentynyttä plasman lääkeainepitoisuuksien vuorokautista vaihtelua, lisääntynyttä plasman huippupitoisuutta ja/tai pienentynyttä yksilöiden välistä vaihtelua lääkepitoisuuksissa tai vaikutuksissa.

- 15 Kuten edellä todettiin, gemfibrotsiili tavanomaisina annoksinaan on aiheuttanut vakavia ongelmia käytettäessä sitä samanaikaisesti CYP2C8:n ja OATP:n substraattilääkkeiden kanssa, ja niiden samanaikaista käyttöä ei suositella tai se on jopa kontraindisoitu Euroopan lääkeviraston tai lääketehaiden toimesta. Tämän keksinnön keksijät ovat yllättävästi todenneet, että gemfibrotsiilia voidaan käyttää CYP2C8-isotsyymien avulla normaalisti metaboloituvien lääkkeiden 20 plasmapitoisuuksien optimointiin ja/tai hyötyosuuden parantamiseen (kuviot 1A, 1B, 2A, 2B ja 3A, 3B), kun gemfibrotsiilia ja/tai CYP2C8-substraattilääkkeitä käytetään pienempinä annoksina verrattuna tavallisesti käytettyihin annoksiin.

- 25 CYP2C8-substraattilääkkeen hyötyosuuden parantaminen pitää sisällään lääkkeen ennakoitavamman, pidentyneen ja tasaisemman plasmapitoisuuden samoin kuin pidentyneen eliminaation puoliintumisajan. Täten CYP2C8-substraattilääkkeen annosta voidaan merkittävästi vähentää siitä mitä nykyisin käytetään. Sovittamalla annettavat gemfibrotsiilin ja CYP2C8-substraattilääkkeiden määrät voidaan saada eri tarkoituksiin erilaisia hyötyosuuden ja eliminaation malleja (kuviot 2A, 2B) ja ominaisuuksia, riippuen ky- 30 seessä olevan CYP2C8-substraattilääkkeen optimaalisesta plasmaprofiilista.

Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset eivät rajoitu tiettyyn formulaatioon, vaan koostumus voidaan formuloida mihin tahansa farmaseuttisesti hyväksyttävään formulaatioon sisältäen, mutta ei rajoittuen, suun kautta annettaviin, muihin enteraalisiin (esim. rektaalisiin) ja myös parenteraalisiin antoreitteihin. Esillä olevan keksinnön mukaiset koostumukset voivat edelleen käsittää farmaseuttisesti hyväksytyjä adjuvantteja, lisäaineita, kuljettimia ja/tai apuaineita. Edelleen, koostumukset voidaan formuloida viivästetysti tai välittömästi vapauttavan formulaation muotoon.

Keksinnön eräässä suoritusmuodossa gemfibrotsiili on formuloitu ensimmäiseen formulaatioon ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääke on formuloitu toiseen formulaatioon, ja ensimmäinen ja toinen formulaatio annetaan potilaalle samanaikaisesti tai vuorotellen, missä tahansa järjestyksessä.

Esimerkki 1

Gemfibrotsiilin erilaisten oraaliannosten (0 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg ja 900 mg) vaikutusta CYP2C8- ja OATP1B1-substraattilääkkeen (repaglinidi) plasmapitoisuuksiin mitattiin. Repaglinidin plasmapitoisuuksien keskiarvot kuudella koehenkilöllä annetaan. Koehenkilöt ottivat vaihtovuoroisessa tutkimuksessa saman pienen annoksen (0,25 mg) repaglinidia erilaisten gemfibrotsiiliannosten kanssa. Laskimoverinäytteitä otettiin määrättyinä ajankohtina ja plasman repaglinidipitoisuudet määritettiin käyttäen validoitua nestekromatografis-massaspektrometrasta (LC/MS-MS) menetelmää. Tulokset esitetään kuviossa 1A. Kuvio 1 B esittää samat havaintoarvot puolilogaritmisella asteikolla havainnollistamaan vaikutusta repaglinidin eliminaatiovaiheeseen (puoliintumisaikaan).

Esimerkki 2

Erilaisten gemfibrotsiiliannosten (0 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg ja 900 mg) vaikutukset repaglinidin plasmapitoisuuksiin mitattiin. Repaglinidin annokset sovitettiin niin, että repaglinidin kokonaisaltistus (määriteltynä plasman repaglinidin pitoisuus-aika-käyrän alle jäävänä pinta-alana, AUC) on sama kaikissa 5 tapauksessa, vastaten repaglinidin kerta-annoksella 0,25 mg ilman gemfibrotsiilia saatavaa AUC-arvoa. Repaglinidin laskennallinen huippupitoisuus pienenee ja repaglinidin eliminaation puoliintumisaika (ja vaikutus) pitenevät, kun gemfibrotsiilin suhde CYP2C8-substraattilääkkeeseen (repaglinidiin) kasvaa. Tulokset esitetään kuviossa 2A. Kuvio 2B esittää samat lukuarvot puolilogaritmisella asteikolla havainnollistamaan vaikutusta eliminaatiovaiheeseen (puoliintumisaikaan).

Esimerkki 3

Kahdesti päivässä annetun gemfibrotsiilin (annokset 600 mg = mustat pallot, 100 mg = tähdet tai 0 mg = avoimet pallot) vaikutus neljän eri CYP2C8/OATP1B1-substraattilääkkeen plasmapitoisuuksiin (simvastatiini 40 mg, 5 loperamidi 40 mg, rosiglitatsoni 4 mg ja pioglitatsoni 15 mg; annokset per os). Tulokset esitetään kuviossa 3A. Kuvio 3B esittää samat havaintoarvot puolilogaritmisella asteikolla havainnollistamaan gemfibrotsiilin vaikutusta eliminaatiovaiheeseen (puoliintumisaikaan).

Patenttivaatimukset

1. Gemfibrotsiili käytettäväksi CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkkeen toksisten metaboliittien muodostumisen estämiseen ja/tai sen plasma-
5 profiilien parantamiseen, jolloin gemfibrotsiiliä annetaan määränä, joka on alle 1 200 mg/päivä.

2. Gemfibrotsiili käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti plasmaprofiilin parantamiseen kohottamalla substraattilääkkeen plasmakonsentraatiota.

10 3. Gemfibrotsiili käytettäväksi patenttivaatimuksen 1 mukaisesti, jolloin gemfibrotsiiliä annetaan määränä, joka on alle 900 mg/päivä, edullisesti korkeintaan 300 mg/päivä, edullisemmin korkeintaan 200 mg/päivä, vielä edullisemmin korkeintaan 100 mg/päivä, erityisesti korkeintaan 30 mg/päivä.

4. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää gemfibrotsiiliä ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääkettä ja jossa gemfibrotsiilin määrä on
15 0,5 mg - 100 mg/annos, edullisesti 1 - 100 mg/annos, edullisemmin 30 - 100 mg/annos.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääke valitaan seuraavista: repaglinidi,
20 rosiglitasoni, pioglitasoni, troglitasoni, montelukasti, tsafirlukasti, pranlukasti, paklitakseli, all-trans retiinihapot, amiodaroni, amodiakiini, klorokiini, imatinibi, nilotinibi, lapatinibi, diltiatseemi, verapamiili, loperamidi, silybiini, diklofenaakki, beksaroteeni, tatsaroteenihappo, syklofosfamidi, simvastatiini, lovastatiini, atorvastatiini, serivastatiini, fluvastatiini ja rosuvastatiini.

25 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa gemfibrotsiilin määrä on 100 mg/annos ja repaglinidin määrä on 0,25 mg/annos.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa gemfibrotsiilin määrä on 30 mg/annos ja repaglinidin määrä on 0,25
30 mg/annos.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 4 - 7 mukainen koostumus, jossa koostumus on formuloitu viivästetysti vapauttavaksi formulaatioksi.

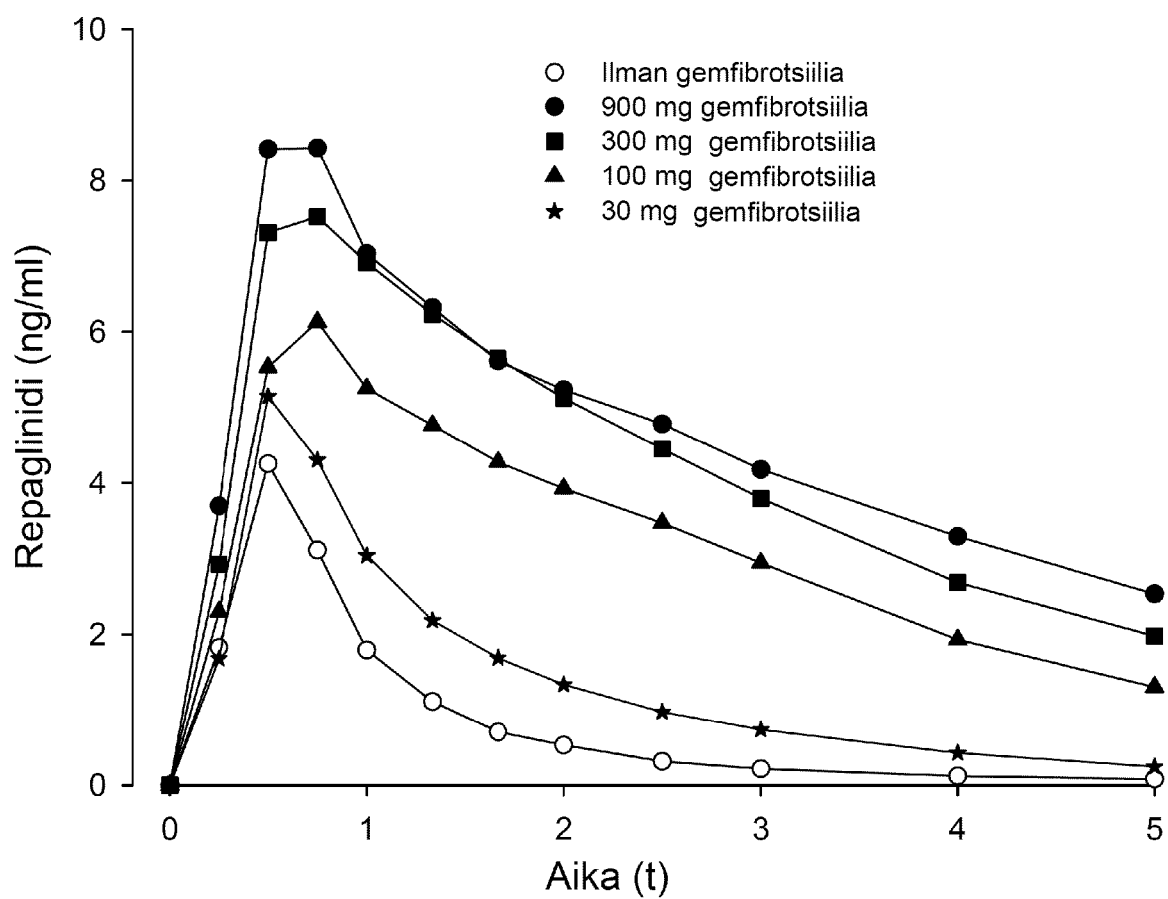
9. Jonkin patenttivaatimuksen 4 - 7 mukainen koostumus, jossa koostumus on formuloitu välittömästi vapauttavaksi formulaatioksi.

35 10. Jonkin patenttivaatimuksen 8 tai 9 mukainen koostumus, jossa formulaatio on oraalinen annosmuoto.

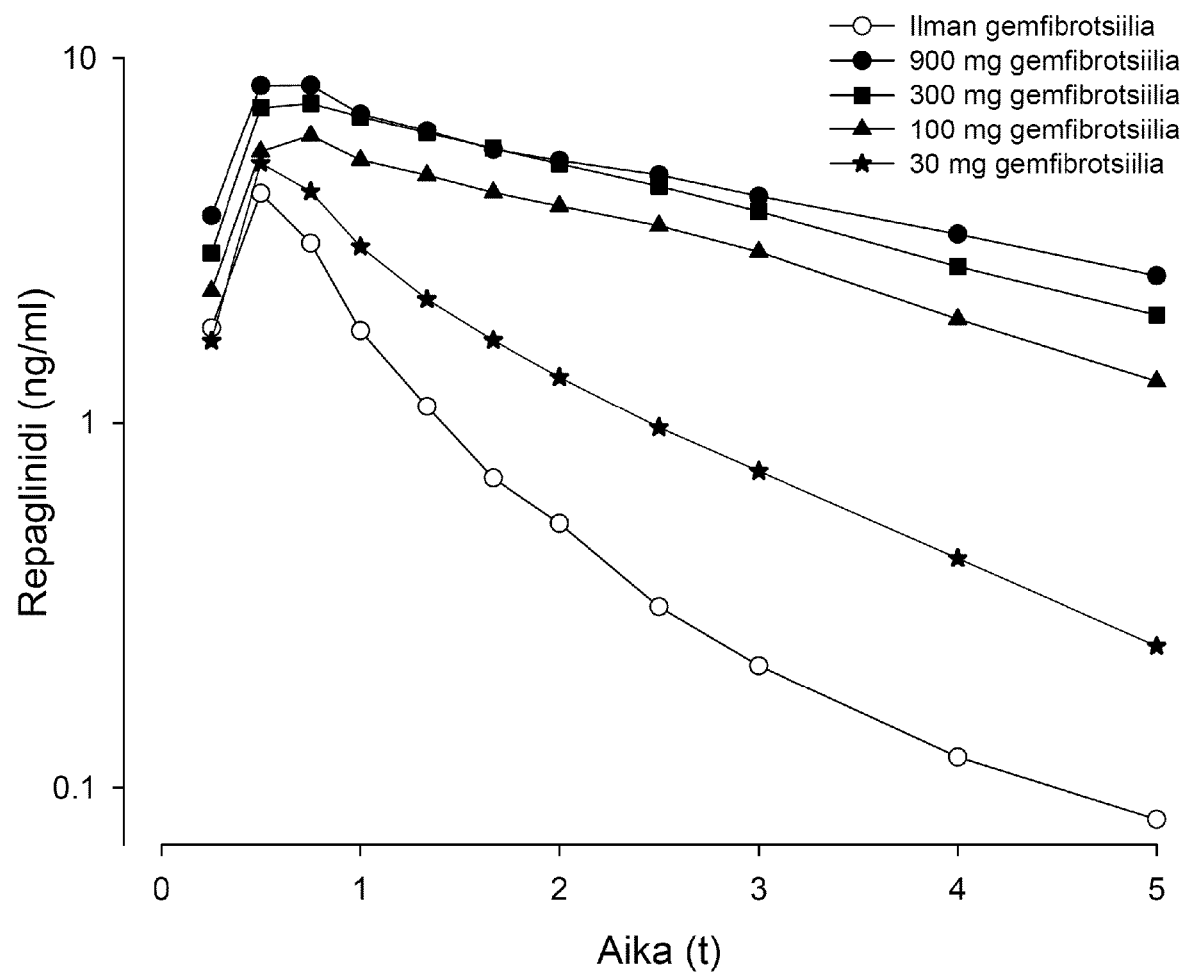
11. Jonkin patenttivaatimuksen 4 - 10 mukainen koostumus, jossa gemfibrotsiili formuloidaan ensimmäiseen formulaatioon ja CYP2C8- ja/tai OATP-substraattilääke toiseen formulaatioon, ja ensimmäinen ja toinen formulaatio annetaan samanaikaisesti tai peräkkäin potilaalle.

Patentkrav

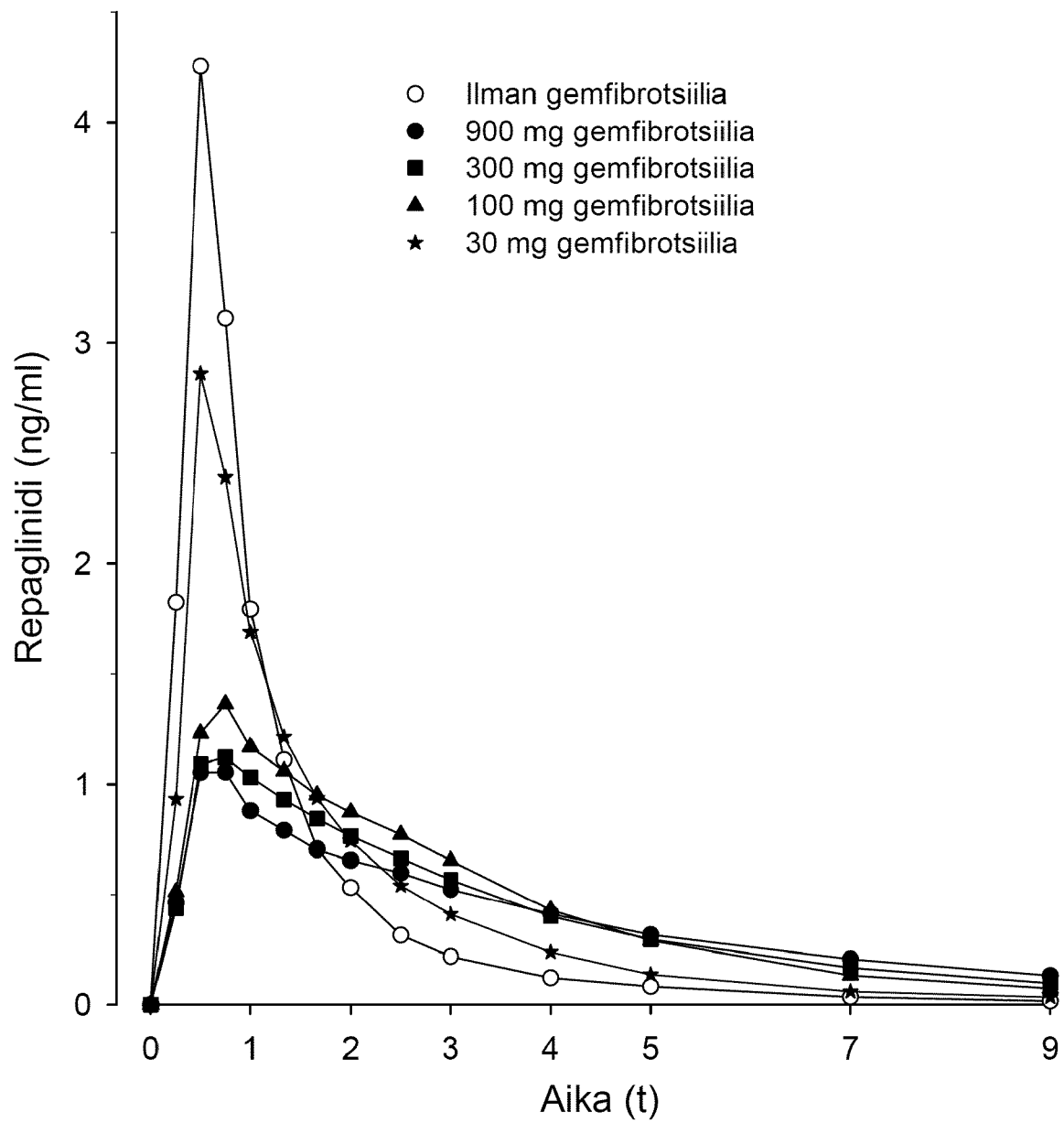
1. Gemfibrozil att användas för att förhindra uppkomst av CYP2C8- och/eller OATP-substratläkemedels toxiska metaboliter och/eller för att förbättra dess plasmaprofiler, varvid gemfibrozil ges i en mängd som är under
5 1 200 mg/dygn.
2. Gemfibrozil att användas enligt patentkrav 1 för att förbättra plasmaprofilen genom att höja substratläkemedlets plasmakoncentration.
3. Gemfibrozil att användas enligt patentkrav 1, varvid gemfibrozil ges i en mängd som är under 900 mg/dygn, företrädesvis högst 300 mg/dygn,
10 hellre högst 200 mg/dygn, ännu hellre högst 100 mg/dygn, särskilt högst 30 mg/dygn.
4. Farmaceutisk komposition, som omfattar gemfibrozil och CYP2C8- och/eller OATP-substratläkemedel och vari mängden gemfibrozil är 0,5 mg-100 mg/dos, företrädesvis 1-100 mg/dos, helst 30-100 mg/dos.
- 15 5. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 4, vari CYP2C8- och/eller OATP-substratläkemedlet väljs från följande: repaglinid, rosiglitazon, pioglitazon, troglitazon, montelukast, zafirlukast, pranlukast, paklitaxel, all-tans retinsyror, amiodaron, amodiakin, klorokin, imatinib, nilotinib, lapatinib, dilitazem, verapamil, loperamid, silybin, diklofenak, bexaroten, tazarotensyra,
20 cyklofosfamid, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, serivastatin, fluvastatin och rosuvastatin.
6. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 5, vari mängden gemfibrozil är 100 mg/dos och mängden repaglinid är 0,25 mg/dos.
7. Farmaceutisk komposition enligt patentkrav 5, vari mängden
25 gemfibrozil är 30 mg/dos och mängden repaglinid är 0,25 mg/dos.
8. Komposition enligt något av patentkraven 4-7, vari kompositionen är formulerad som en formulation som ska frigöras fördröjt.
9. Komposition enligt något av patentkraven 4-7, vari kompositionen är formulerad som en formulation som ska frigöras omedelbart.
- 30 10. Komposition enligt något av patentkraven 8 eller 9, vari formu-
lationen är en oral dosform.
11. Komposition enligt något av patentkraven 4-10, vari gemfibrozil formuleras till en första formulation och CYP2C8- och/eller OATP-
substratläkemedlet till en andra formulation, och den första och den andra for-
35 mulationen administreras samtidigt eller efter varandra åt patienten.



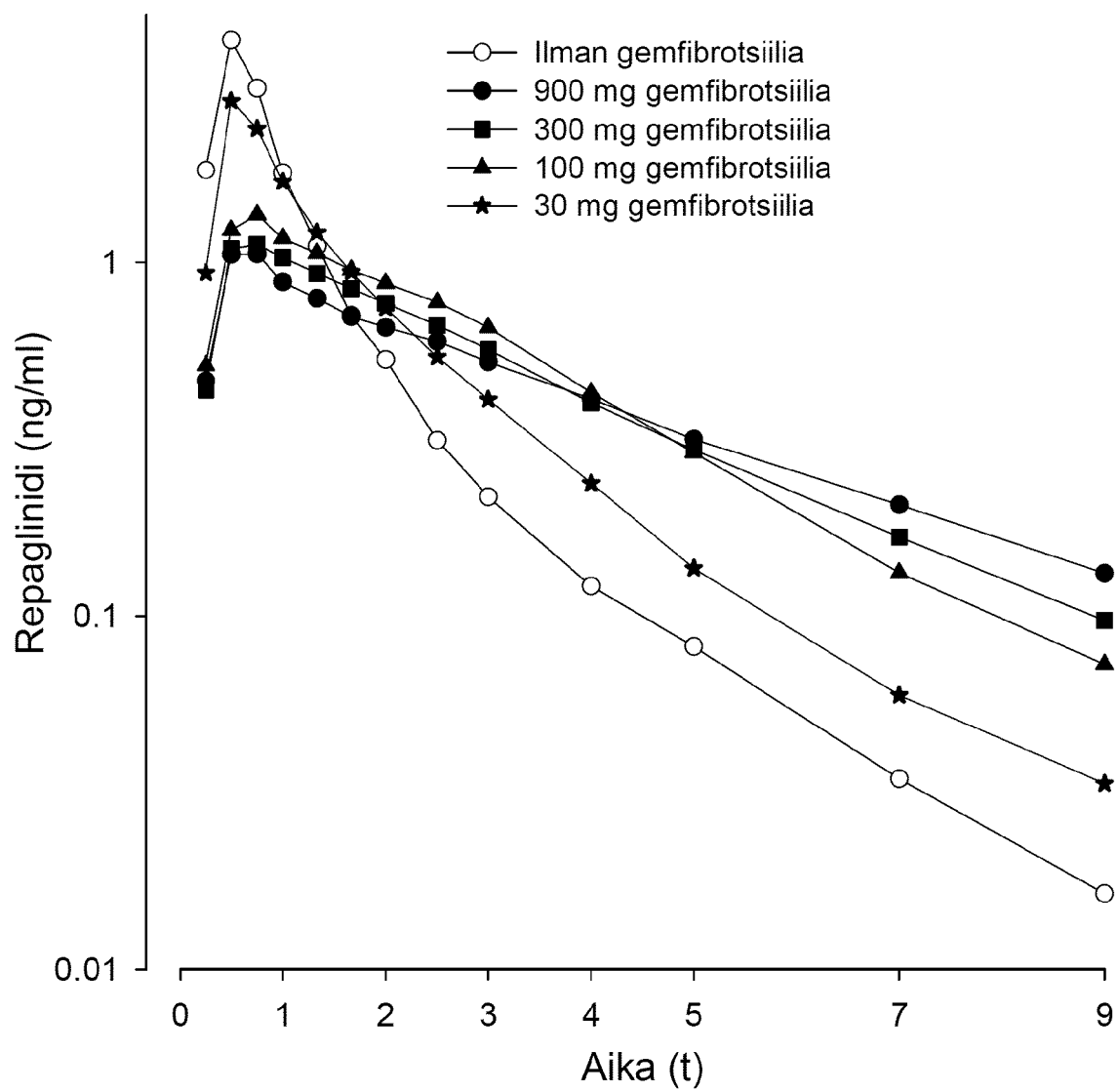
Kuvio 1A



Kuvio 1B

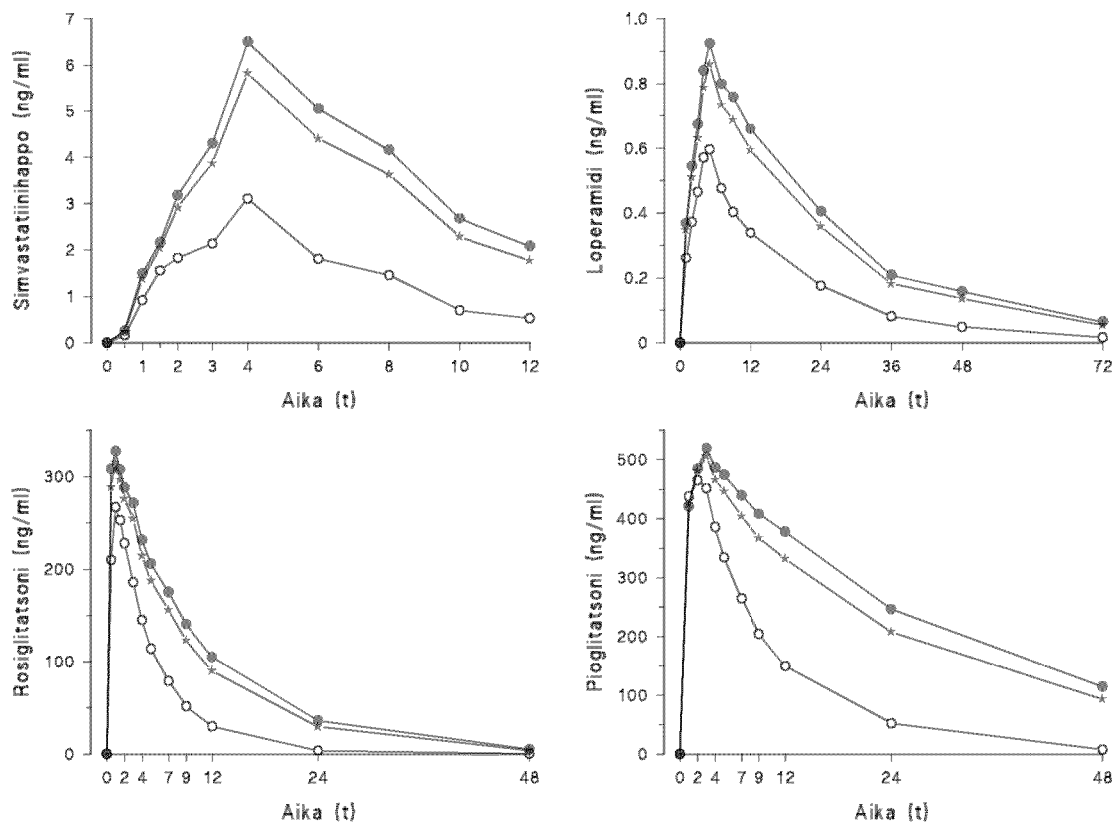


Kuvio 2A



Kuvio 2B

Kuvio 3A



Kuvio 3B

