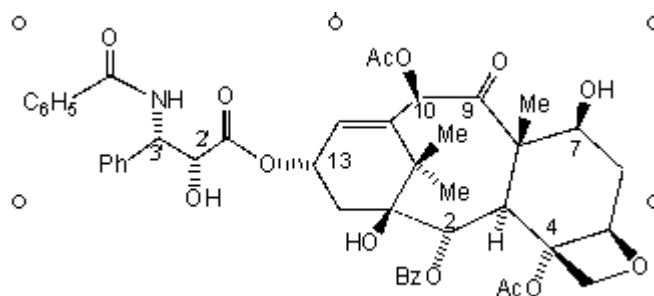


PŘÍPAD PAKLITAXEL

Za nejvýznamnější pokrok v oblasti protinádorové chemoterapie dosažený v posledních dekádách 20. století je považován objev paklitaxelu a jeho léčebných účinků.



Paklitaxel

Paklitaxel byl objeven v 60. letech při screeningovém programu amerického Národního ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute, NCI), kdy byla zjišťována protinádorová účinnost řady přírodních látek. Přitom bylo zjištěno, že etanolové extrakty kůry tisů *Taxus brevifolia* rostoucího na pacifickém pobřeží Spojených států jsou značně cytotoxické, ale že příčinou nejsou dávno známé alkaloidy tisů taxin A nebo taxin B. V laboratoři M.E. Walla bylo proto zahájeno podrobné studium extraktů a v r. 1967 referovali Wall a Wani na sjezdu Americké chemické společnosti, že účinnou látkou je nová sloučenina se složitou a chemicky nestálou molekulou, kterou nazvali taxol podle latinského názvu tisů. Obsah taxolu v kůře tisů však byl velice nízký (setiny procenta) a izolace velmi obtížná, takže až v r. 1969 bylo k dispozici dostatečné množství látky pro to, aby byla provázena její definitivní struktura jako derivátu se specifickým diterpenovým „taxanovým“ skeletem publikovali Wani a kol. v r. 1971¹.

V témže roce byl zahájen preklinický vývoj, který byl dovršen v letech 1978-1982. V r. 1979 S. Horwitzová zjistila, že látka stimuluje polymeraci buněčné strukturní bílkoviny tubulinu do mikrotubulů, které vytvářejí při dělení buněk vlákna mitotického vřetánka a naopak brání depolymeraci mikrotubulů po skončení buněčného dělení zpět na tubulin. Taxol tak měl opačný mechanismus účinku než známé mitotické jedy kolchicin z ocunu, alkaloidy *Vinca* z madagaskarského barvínku nebo deriváty podofylotoxinu, které naopak polymeraci tubulinu brání. Objev nového mechanismu účinku byl impulsem pro další zkoušení látky.

Příznivé výsledky preklinických zkoušek vedly NCI k rozhodnutí o zahájení klinických zkoušek taxolu v r. 1982. Problém přitom představovala prakticky nulová rozpustnost vysoce lipofilní sloučeniny ve vodě. Taxol bylo třeba solubilizovat přidávkou vhodné povrchově aktivní látky. Při zkouškách různých solubilizátorů se nejlépe osvědčil polyoxetylovaný ricinový olej. Jeho přidávek k roztoku taxolu v ethanolu dokázal zabránit vylučování pevné látky po smísení s vodnými roztoky chloridu sodného nebo glukosy, takže bylo možné podání formou infuze. Klinické zkoušky pak prokázaly, nejprve v případě léčby nádorů vaječníků, pak celé řady dalších nádorových onemocnění, že taxol je mimořádně účinný protinádorový lék.

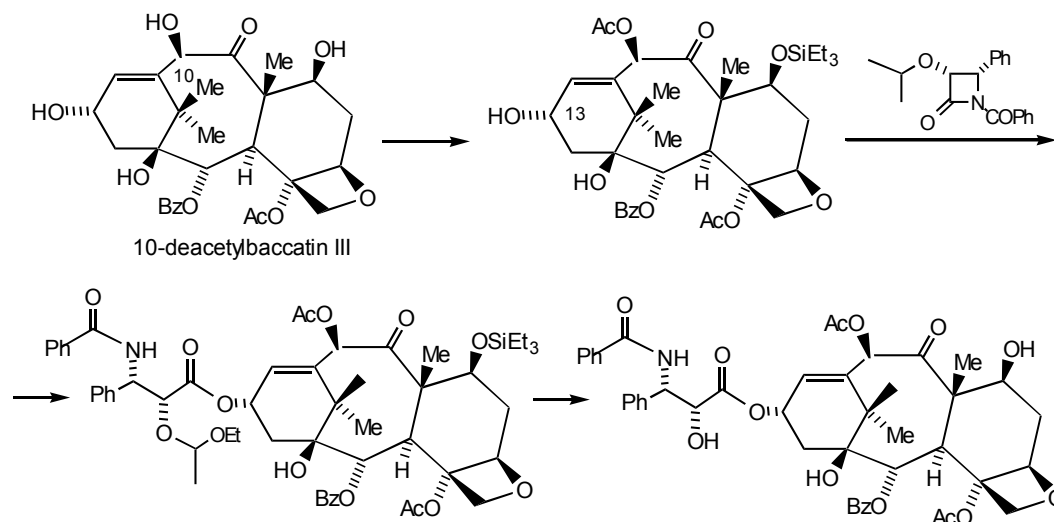
V r. 1991 vypsala NCI výběrové řízení na farmaceutickou firmu, která by dostala výlučná práva na využití výsledků, které byly dosaženy při preklinickém vývoji a klinickém zkoušení. Ze 4 kandidátů zvítězila firma Bristol-Myers Squibb. V té době ještě nikdo netušil, o jak důležitý protinádorový lék jde. Jako kompenzaci nákladů na dosavadní výzkum a vývoj měla firma

¹ M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, and A.T. McPhail, Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2325-7).

BMS zajistit pouze trvalé a bezplatné dodávky substance pro další zkoušky na NCI. Tato exkluzivní dohoda měla vypršet v r. 1997.

Použití nového léčiva pro léčení nádorů vaječníků bylo povoleno americkým Úřadem pro potraviny a léčiva, FDA, v r. 1992. Firma BMS v této souvislosti začala používat název Taxol™ jako chráněnou obchodní značku svého léčivého přípravku, takže musel být vytvořen nový obecný generický název paklitaxel. Řada autorů však název taxol používá nadále i pro léčivou látku.

Na počátku 90. let bránila širšímu použití paklitaxelu v protinádorové léčbě omezená dostupnost substance. Obsah paklitaxelu v kůře pacifického tisu je poměrně malý a při získávání kůry strom hyne. Tis přitom roste pomalu, takže zpočátku byly obavy, že izolace paklitaxelu bude znamenat likvidaci všech pacifických tisů. Později se sice ukázalo, že situace není tak hroznivá a že z kůry *Taxus brevifolia* lze bez obav každým rokem vyrábět léčivo pro asi 150.000 pacientů, ale mezitím byl už vypracován postup parciální syntézy paklitaxelu z 10-deacetyl-baccatinu, který je obsažen v množství asi 0,1% v čerstvých jehličkách keřovitého tisu *Taxus baccata*:



Problémem parciální syntézy je zavedení postranního N-benzoyl- β -fenylisoserinového řetězce, protože sekundární hydroxyl v poloze 13 se nese snadno esterifikuje. R.A. Holton a kol. vyřešili tento problém použitím synthonu s β -laktamovým kruhem. Kromě tohoto postupu byly vypracovány i některé alternativní postupy. Parciální syntézou z 10-desacetyl-baccatinu III byl připraven i docetaxel (Taxotere™, sanofi-aventis), druhý derivát taxanu zavedený do protinádorové terapie. Později byly také vypracovány postupy totální syntézy paklitaxelu, vzhledem k velkému počtu chirálních center v molekule je však totální syntéza komplikovaná a neekonomická.

Kromě parciálních syntéz byly vypracovány postupy izolace paklitaxelu z dalších druhů tisu. Jednou z firem, která se takovou izolací zabývá je opavský závod Galena (dnes patřící izraelské firmě TEVA). Dále byly zkoušeny možnosti biotechnologické výroby paklitaxelu z kultur houby *Taxomyces andreae* napadající pacifické tisy a také z kalusových nebo suspenzních kultur rostlinných buněk různých tisů. Druhá možnost byla studována mimo jiné T. Vaňkem na Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v Praze, nepodařilo se však dosáhnout dostatečně rentabilní produkce látky.

V 90. letech postupně schválil americký FDA použití Taxolu™ v několika dalších indikacích zahrnujících nejčtenější nádorová onemocnění, jako je rakovina prsu nebo plic. Současně byl Taxol™ zaregistrován jako léčivo v řadě zemí světa. To vedlo k prudkému nárůstu prodeje, které kulminovaly v r. 2000, kdy se Taxol™ s ročními tržbami 1,592 mld. USD stal nejprodá-

vanějším protinádorovým léčivem a mezi všemi léčivy zaujal 24. místo. Takový úspěch protinádorového léčiva byl zcela nevídaný a řada farmaceutických firem si uvědomila, že i protinádorová léčiva mohou být obchodně velmi úspěšná.

V ČR byl TaxolTM zaregistrován již v r. 1994. Přes vysokou cenu se v ČR použití paklitaxelu, zejména při léčbě metastázujících nádorů prsu a vaječníků, postupně rozšiřovalo. Tržby narůstaly až do roku 2005, kdy dosáhly 871 mil. Kč. Pak ale došlo k prudkému poklesu na 414 mil. Kč. Vedle tehdy snížených limitů zdravotnických zařízení na nákup léků, bylo důvodem i zavedení levnějších generických kopií TaxoluTM, které vyráběla mimo jiné brněnská PLIVA-Lachema a rovněž i opavská Galena (TEVA) a jejichž cena se pohybuje mezi cca 60-70% původní ceny TaxoluTM (tu musel jeho výrobce, firma Bristol-Myers Squibb, rovněž snížit).

Tržby za TaxolTM, které denně přesahovaly částku 4 mil. USD, samozřejmě lákaly generickou konkurenci. Firma BMS naopak zkoušela všechny možnosti, jak konkurenci ve vstupu na lukrativní trh zabránit i po r. 1997, dokdy platila smlouva o exkluzivitě. První informace o paklitaxelu a jeho lékové formě zveřejnil NCI ještě před uvedením TaxoluTM na trh. Paklitaxel nebylo možné látkově chránit. Léčivý přípravek s paklitaxelem, který by měl odlišné složení než původní přípravek vyvinutý NCI sice mohl být patentově chráněn, k tomu, aby byl povolen, by byly nutné nové nákladné a zdlouhavé klinické zkoušky. Firma BMS ale našla řešení. Původní přípravek NCI nebyl dostatečně stálý. V r. 1994 si podala BMS patentovou přihlášku chránící stabilizovaný léčivý přípravek obsahující paklitaxel a současně i stabilizující rozpouštědlo. Stabilizovaná kompozice přitom měla stejné složení jako původní přípravek – šlo opět o roztok paklitaxelu ve směsi ethanolu a oxethylovaného ricinového oleje, z něhož se po smísení s vodnými infuzními roztoky nejméně po dobu 24 hodin nevyloučilo lipofilní léčivo. Nové klinické zkoušky proto nebyly nutné. Kompozice ale měla podstatně prodlouženou skladovatelnost, protože obsahovala oxethylovaný ricinový olej, který byl vyčištěním zbaven bazických nečistot. Tyto nečistoty katalyzovaly jednak solvolytický rozklad paklitaxelu – transesterifikaci acetátových a dalších esterových skupin v molekule ethanolu, jednak epimerizaci acetyloxyskupiny v poloze 7. Katalyticky účinná byla i poměrně malá množství bází obsažených v oxethylovaném ricinovém oleji. Oxethylace se provádí reakcí asi 35 násobného molárního přebytku ethylenoxidu (oxiranu) s ricinovým olejem při teplotách 130-200°C za zvýšeného tlaku (asi 1 MPa) v přítomnosti 0,5-1% hydroxidu sodného. Hydroxid sodný se sice po oxethylaci vymývá z produktu vodou (spolu s vedlejším produktem – polyethylenglykolem), přitom se však neodstraní sodné soli ricinolejové a dalších vyšších mastných kyselin. Protože jde o slabé kyseliny, jsou jejich aniony silnými bázemi a tedy účinnými katalyzátory solvolýzy.

Podle postupu patentovaného BMS² byly zbytky bází odstraněny „kontaktem oxethylovaného ricinového oleje s oxidem hlinitým“. Patentovou přihlášku BMS měla být původně chráněna i možnost snížení obsahu katalyticky účinných silných bází přidávkou silných anorganických nebo i organických kyselin. Patentové nároky, které měly chránit tuto možnost, musely však být podstatně zredukovány. Po omezení nároků si tak BMS mohla chránit možnost použití přidavků anorganických kyselin, které nejsou běžně v léčivých přípravcích používány a mohou být považovány za nebezpečné (HBr, HF a HI). I když by se takových kyselin použilo jen malé množství, byla by neškodnost přípravků, které by je obsahovaly, musela být prokazována novými klinickými zkouškami.

Důvodem, proč firma BMS s patentovou ochranou přípravků s paklitaxelem, které obsahují farmaceuticky akceptovatelné silné anorganické nebo organické kyseliny neuspěla, bylo, že ji v tomto směru o několik měsíců předběhly australská firma Faulding F.H. & Company, Ltd., se

² Agharkar S.N., Gogate U., Stabilized pharmaceutical composition and stabilizing solvent. US pat. č. 5504102 (1996); Agharkar S.N., Gogate U.S., Cavanak T., Stabilized pharmaceutical composition and stabilizing solvent. EP 645145 (1997), priorita 27.09.1994

svým americkým partnerem, firmou NaPro BioTherapeutics, Inc.³ Faulding/Napro pak několika firmám udělily neexkluzivní licence na výrobu koncentrátů pro infuze obsahující paklitaxel rozpuštěný v ethanolu a oxethylovaném ricinovém oleji s přídavkem kyseliny citronové.

Jednou z takových firem byl přední americký výrobce generik Ivax (dnes patřící izraelské firmě TEVA). Jako zajímavost lze uvést, že Ivax začal vyrábět generický palitaxel (Paxene/Paxenor/ Onxol) v ČR, v podniku Galena v Komárově u Opavy, který Ivax koupil v rámci privatizace. Svůj přípravek si firma zaregistrovala nejprve v Polsku, pak v ČR a SR. V USA však Ivax narazil na problémy, přestože nevyužíval oxethylovaný ricinový upravovaný sorpční bázi na oxidu hlinitém. Firma BMS si totiž ve snaze o udržení svého monopolu na výrobu drahého TaxoluTM i po roce 1997 zapatentovala v USA kromě stabilizovaného přípravku i dva postupy chránící podávání paklitaxelu pacientům s nádory citlivými na paklitaxel^{4,5}. Za jejich porušování pak BMS zažalovala Ivax i další firmy (Mylan, Bedford), které se snažily vstoupit se svými generickými přípravky na americký trh. Generické firmy přišly naopak s žádostí, aby soud oba patenty zrušil. Tím začala dlouhodobá a mnohdy nepřehledná patentoprávní bitva, která nakonec skončila rozhodnutím amerického federálního soudu o zrušení obou patentů na podávání paklitaxelu s výjimkou nároků týkajících se léčby nádorů vaječníků. Od těch pak ale sama firma BMS dobrovolně upustila. Zrušení patentů se však nevztahovalo na Kanadu, kde za jejich porušování BMS zažalovala firmu Biolyse Pharma. BMS spor vyhrála a v podstatě vyřadila konkurenci ze hry⁶. BMS v tomto případě v r. 2002 tvrdila, že generický přípravek Biolyse je v zásadě stejný jako TaxolTM, přestože při starším sporu s touto firmou v r. 1995 paradoxně dokazovala pravý opak.

Kromě toho zkusila firma BMS i další taktiku, jak zablokovat generickou konkurenci. To se jí však nevyplatilo. V srpnu 2000 obdržela firma American BioScience Inc. (ABI) patent na lékovou formu paklitaxelu. Deset dní po vydání patentu zažalovala ABI firmu BMS za porušování patentových práv, spor však byl rychle urovnán vzájemnou mimosoudní „dohodou“ obou firem. BMS pak patent zaregistrovala u FDA a úřad jej zařadil do tzv. Oranžové knihy. Podle amerických zákonů znamená zařazení patentu do Oranžové knihy, že generická forma, která chce léčivo vyrábět, musí dodat certifikát dokazující buď neplatnost patentu nebo prokazující, že firma svým výrobkem patent z Oranžové knihy nijak neporušuje. Vlastník patentu ovšem může údaje z certifikátu zpochybnit. FDA pak v takovém případě nesmí povolení léčiva vydat dříve než za 30 měsíců.

Na žádost Ivaxu a dalších generických firem byl nakonec patent ABI soudem uznán za neplatný, protože chránil známé skutečnosti. FDA bylo uloženo, aby odkaz na patent z Oranžové knihy vyřadila a generický paklitaxel Ivaxu povolila. Přesto znamenal tento taktický manévr určité prodloužení monopolu BMS na TaxolTM a tedy i delší dosahování vyšších zisků za přípravek. To se samozřejmě nelíbilo patientským organizacím a pojišťovněm. Generální prokurátoři 29 amerických států proto obvinili BMS a ABI za provozování nekalých obchodních praktik při bránění vstupu levnějších generik na trh. Aby spor ukončila, souhlasila nakonec firma BMS se zaplacením kompenzace ve výši 135 mil. USD⁷.

³ Elliot R.L., Handreck P., Carver D., Prout T., Ewald H., Injectable composition. Australský pat. č. (B2) 667142 (1996); prioritá 25.11.1993.

⁴ Canetta R.M., Eisenhauer E., Rozenzweig M., Methods for administration of taxol. US5641803 (1997).

⁵ Canetta R.M., Eisenhauer E., Rozenzweig M., Method for effecting tumor regression with a low dose, short infusion taxol regimen. US 5670537 (1997)

⁶ Duffy A., How generic firm lost to the big guys. *Ottawa Citizen*, 2003, April 26.

<http://www.biolyse.ca/news/oc-04-26.htm>

⁷ Markandya S., Love J., Timeline of Paclitaxel disputes, <http://www.cptech.org/ip/health/taxol/taxol-timeline2001.html>

Vedle patentoprávních ustanovení využila firma BMS k prodloužení svého monopolu zákonný institut ochrany farmaceutických dat. Ta sice v USA skončila již v r. 1997, ale v Evropě a Japonsku trvala až do r. 2003. S ochranou dat uspěla firma BMS ve sporu s nizozemskou firmou Yew Tree Pharmaceuticals (společný podnik firem Nycomed a Pharmachemie), když prosadila soudní zákaz uvedení jejího přípravku Yewtaxan na trh. K překonání překážky vstupu na trh, kterou ochrana dat představovala, provedla firma Ivax klinické zkoušky svého přípravku Paxene/Paxenor/ Onxol při léčbě Kaposiho sarkomu, nádorového onemocnění provázející AIDS. Jde o relativně vzácné onemocnění, takže stačilo provést klinické zkoušky jen u malého souboru pacientů. Ivax přitom spoléhal na to, že když bude mít levnější generický přípravek na trhu, budou jej lékaři používat i k léčbě dalších podstatně čtenějších nádorových onemocnění (rakovina prsu, vaječnicků a plic). V tomto směru však příliš neuspěl. Např. v Polsku dokázala firma BMS zabránit státním nemocnicím, aby nakupovaly levnější generikum fy Ivax.

Generický paklitaxel začala již v 90. letech vyrábět firma indická firma Dabur. V Indii byla dvacetiletá patentová ochrana v souladu s celosvětovou dohodou TRIPs zavedena až v r. 2005, předtím byla jen pětiletá. Různé firmy si své výrobky nebo postupy proto v Indii ani nechránily., Dabur proto s výrobou svého přípravku na žádné patentoprávní komplikace nenarazil, nemohl jej však vyvážet.

V říjnu 2000 obdržela firma NaPro americký patent č. 6140359 na stabilizovaný roztok paklitaxelu⁸. Byl to druhý patent chránící složení stabilizovaného roztoku, který byl vyčleněn z původní patentové přihlášky s prioritou 27.11.1992. Hned po udělení patentu zažalovala firma NaPro spolu s svým dalším americkým partnerem, kterému udělila nevýlučnou licenci, firmou Abbott, firmu BMS za porušování jejich patentových práv. Patentoprávní spor však v tomto případě skončil smírem, když si obě strany vzájemně udělily „křížové“ licence na své patenty⁹

Kromě generického paklitaxelu fy Ivax povolil Americký úřad pro potraviny a léčiva, FDA, také přípravky dalších velkých amerických generických firem Mylan (založené Čechem Milanem Pancířem) a Bedford na bázi jejich patentovaných formulací^{10, 11}. Ta v případě fy Mylan měla stejné složení jako formulace NaPro, ale obsahovala navíc antioxidanty. V prosinci 2003 rozhodl okrskový soud v Pennsylvánii ve prospěch NaPro, když vydal předběžné opatření zakazující firmě Mylan výrobu přípravku a jakékoliv další akce. Federální odvolací soud však toto opatření v únoru 2004 zrušil a povolil firmě Mylan, aby zahájila proces, který by umožnil soudní zrušení patentu NaPro pro zřejmost řešení. Spory se vlekly, protože různé soudy dospívaly k odlišným závěrům. Nakonec je v říjnu roku 2007 ukončila licenční dohoda, podle níž Mylan za jednorázovou platbu 9 mil. USD získal od firem Mayne Pharma (dříve Faulding Pharmaceutical) a Tapestry Pharmaceuticals (dříve NaPro Biotherapeutics) neodvolatelnou licenci na výrobu přípravku obsahujícího paklitaxel. Mylan kromě toho měl problémy i s dokumentací ke svému přípravku, v níž byly údaje o možnostech kombinované terapie paklitaxelem a cisplatinou, přičemž tuto kombinaci si patentově chránila rovněž firma BMS.

Firma Bedford Laboratories (jde o divizi firmy Ben Venue Laboratories Inc., kterou vlastní německá firma Boehringer Ingelheim) použila k přípravě svého přípravku směs ethanolu a oxethylovaného ricinového oleje, která byl zbavena nečistot katalyzujících rozklad paklitaxelu pomocí aktivního uhlí. NaPro ani BMS ji proto nemohly zažalovat za porušení patentových práv

⁸ Elliot R.L., Handreck P., Carver D., Prout T., Ewald H., Injectable composition. US 6140359 (2000)

⁹ NaPro in paclitaxel pact with BMS. *Scrip World Pharmaceutical News*, 2001, (2703), 10.

¹⁰ Owens W.H., Irby T., Stabilized injectable pharmaceutical compositions containing taxoid anti-neoplastic agents, US 6071952 (2000).

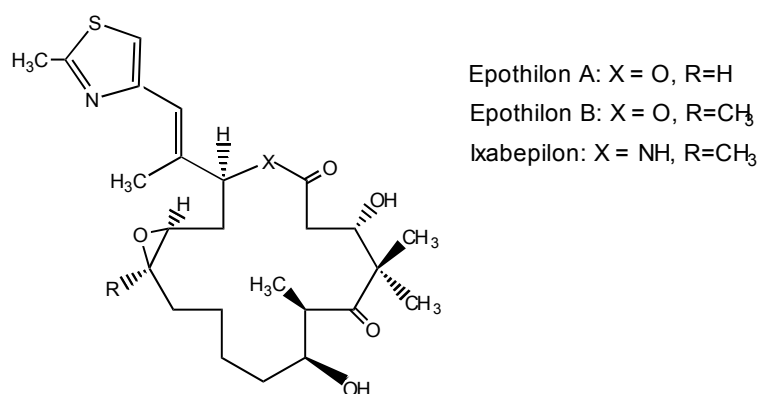
¹¹ Anevski P., Process for Purification of Solvents Useful in the Preparation of Pharmaceutical Compositions, PCT Int. Appl. No. WO 0023070 (2000).

při výrobě přípravku. Firma BMS ji alespoň zažalovala za porušování patentů chránících způsob podávání přípravku. Zrušení těchto patentů patentovní spory obou firem ukončilo.

V posledních letech začalo generické přípravky s paklitaxelem vyrábět několik dalších firem, k dalším patentovním sporům týkajícím se složení a způsobů stabilizace přípravku, resp. čištění oxethylovaného ricinového oleje, však už zřejmě nedošlo.

Důvodem může být to, že přípravek obsahující paklitaxel rozpuštěný ve směsi ethanolu a oxethylovaného ricinového oleje přestal být zajímavý. Současně s řešením patentovních sporů totiž probíhal výzkum nových lékových forem paklitaxelu neobsahujících oxethylovaný ricinový olej, který i po velmi důkladném vyčištění může vyvolávat u citlivých jedinců alergické reakce. Je zajímavé, že velcí protivníci před americkými soudy, firmy BMS a Ivax, vzájemně spolupracovaly při vývoji přípravku pro orální podání¹². Vývoj nových přípravků přinesl však řadu patentů chránících nová složení, liposomální preparáty, lyofilizované produkty, preparátů s nanočásticemi nebo s paklitaxelem vázaným na ve vodě rozpustné hydrofilní polymery. Z nových přípravků byl nedávno povolen Abraxan (Abraxis BioScience), obsahující paklitaxel vázaný na lidský sérový albumin. Zkoušen je Taxoprexin (Protarga), paklitaxel modifikovaný navázáním dokosahexaenové kyseliny a Xyotax (Cell Therapeutics), paklitaxel konjugovaný s polyglutamovou kyselinou. Kromě těchto přípravků s paklitaxelem byly povoleny i některé další taxanové deriváty, které mají benzoylamidovou skupinu v postranním řetězci nahrazenou skupinou terc.-butyloxykarbamidovou. Starším preparátem této řady je již zmíněný docetaxel (Taxotere), nově (2010) byl povolen karbazitaxel (Jevtana), klinicky zkoušeny jsou larotaxel a tesetaxel, který by se nemusel podávat ve formě infuze, ale perorálně v tobolkách.

Vedle toho bylo věnováno značné úsilí vývoji nových protinádorových léčiv na bázi epothilonů. Epothilony jsou makrocyclické laktony s 16členným kruhem. Působí jako mitotické jedy, když stejně jako taxany blokují depolymeraci mikrotubulů mitotického vřetánka po skončení buněčného dělení zpět na tubulin. Jsou produkovány dřevokaznými myxobakteriemi *Sorangium cellulosum* objevenými v půdě na březích řeky Zambezi. Jsou snáze dostupné než taxany, protože mohou být vyráběny biotechnologickými postupy. Další jejich výhodou ve srovnání s taxany je vyšší rozpustnost ve vodě. Farmaceutické přípravky s epothilony proto nemusí obsahovat žádné solubilizátory.



Některé přirozené i modifikované epothilony jsou proto intenzivně studovány a klinicky zkoušeny. Na vývoji epothilonů se významnou měrou podílí mimo jiné americká firma Bristol-Myers Squibb, která v nich může spatřovat vhodnou náhradu za paklitaxel. V říjnu 2007 schválil americký Úřad pro potraviny a léčiva, FDA, první přípravek z této řady ixabepilon (Ixempra), azaanalog připravovaný parciální syntézou z přirozeného epothilonu B. Firma BMS si tuto látku látko-

¹² Ivax/BMS deal on Taxol and inhalers. *Scrip World Pharmaceutical News*, 1999, (2493),10

vě chránila patentem s datem priority 26.5.1998¹³. V případě komerčního úspěchu Ixempry může 20letá patentová ochrana prodloužená o pět let dodatkovým patentovým osvědčením (SPC) zajistit firmě BMS monopolní výrobu až do roku 2023.

Depolymeraci mikrotubulů inhibují i některé další přírodní látky, které byly izolovány z mořských živočichů a které jsou preklinicky nebo i klinicky zkoušeny.

¹³ Vite G.D. Kim Soong-Hoon, Borzilleri R.M., Johnson J.A. , Epothilone derivatives. US 6605599 (2003)

Další informace o paklitaxelu – knihy:

Suffness M. (editor), Taxol®. Science and Applications, pp. 237-258. CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo, 1995

McGuire W.P., Rowinsky E.K.(eds.), Paclitaxel in Cancer Treatment. Marcel Dekker Inc., New York–Basel–Hong Kong, 1995.