56.663/PA

63333

~~A teratogének magzatra gyakorolt hatásának blokkolása~~

# Eljárás szulfatált ciklodextrint tartalmazó, teratogének magzatra gyakorolt hatását csökkentő gyógyszerkészítmények előállítására

AMERICAN MAIZE-PRODUCTS COMPANY AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 05. 07.

Elsőbbsége: 1990. 05. 07. (519,833) AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/03137

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/16905

Kivonat

Egy teratogén fejlődő magzatra gyakorolt hatása blokkolható a terhes anyának beadott szulfatált ciklodextrinnel. A teratogén hatásának blokkolása csökkenti a veleszületett rendellenességeket a fejlődő magzatban. Úgy találták, hogy a szulfatált ciklodextrin a teratogénnek a gazdaszervezetre gyakorolt hatását is csökkenti. A szulfatált ciklodextrin beadása az organogenezis előtt vagy után és a teratogén behatás előtt vagy után történik. A teratogének magukban foglalják a következőket: sugárzás, szélsőséges hőmérséklet, vegyszerek, gyógyszerek, baktériumok, vírusok, hormonok, stressz, sérülés, terhesség, kimerültség.

56.663/PA

S.D.C. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

63333

31

A teratogének magzatra gyakorolt hatásának blokkolása

AMERICAN MAIZE-PRODUCTS COMPANY, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló: GEBER, William, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 05. 07.

Elsőbbsége: 1990. 05. 07. (519,833) AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/03137

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/16905

A találmány tárgya egy teratogén magzatra gyakorolt hatásának blokkolása. Egyes esetekben a teratogén hatásának blokkolása csökkenti a veleszületett születési rendellenességeket a fejlődő magzatban, más esetekben pedig csökken a teratogének magzatra gyakorolt hatása.

A veleszületett születési rendellenességek olyan rendellenességek, amelyek egy szervezet méhen belüli fejlődése során keletkeznek, és amelyek nem szükségképpen örökletesek. A teratogének közé soroljuk a következőket: sugárzás, szélsőséges hőmérséklet, vegyszerek, gyógyszerek, baktériumok, vírusok, hormonok, stressz, sérülés, terhesség, kimerültség. A teratogének a patológiailag érzékeny magzatra hatnak, és veleszületett rendellenességeket okozhatnak, úgymint születés előtti rendellenességeket, felépítésbeli rendellenességeket, funkcionális rendellenességeket, viselkedési rendellenességeket vagy a rák megnövekedett valószínűségét.

A fogamzások több mint 45%-ánál fordulnak elő születés előtti rendellenességek. Ezeknek a rendellenességeknek több mint 30%-a az embrió méhbe történő beágyazódása előtt történik, és az embrió reabszorpcióját eredményezi további fejlődés nélkül. A születés előtti rendellenességek hozzávetőleg 15%-a spontán vetélést eredményez.

Az élve születések hozzávetőleg 3%-ban fordulnak elő felépítésbeli rendellenességek. A felépítésbeli rendellenességek a magzat felépítésének születésekor látható rendellenességei.

A funkcionális rendellenességek a születések hozzávetőleg 7%-át teszik ki. A funkcionális rendellenességek nem jelennek

meg egészen egy olyan születés utáni időszakig, amelyben a rendszer nem hajtja végre a funkcióját, például ilyen a tanulási alkalmatlanság, amely általában a születéskor nem észlelhető.

Továbbá a születések másik 20%-át olyan viselkedési zavarokkal rendelkező csecsemők képezik, mely zavarokat méhen belüli rendellenesség okozta. Ezek a zavarok általában csak az élet egy későbbi szakaszában fedezhetők fel, és nem ismerhetők fel az újszülött csecsemőnél.

A rák fokozott valószínűsége egy másik olyan veleszületett születési rendellenesség, amely egy onkogén ágens méhen belüli hatásának eredménye lehet. A rákos megbetegedések körülbelül 80-85%-a örökletes, és a szervezet veleszületett rendellenességének tekinthető, és egy vagy több onkogén ágens vagy ezek kombinációi válthatják ki. Az onkogén ágensek és a teratogének sokszor megegyeznek.

Mint ismeretes a teratogének születési rendellenességeket okoznak. De azt nem tudjuk, hogy vajon a teratogének hatással vannak-e az anyára, a magzatra vagy a születésre. Az sem ismert, hogy a teratogének hogyan okozzák a velünkszületett rendellenességeket. Feltételezhető, hogy a teratogének egyik lehetséges támadási pontja a magzat immunrendszerének interferon komponense. Az interferon egy sejtek által termelt alacsony molekulatömegű protein. Úgy találták, hogy a teratogének széles skálája csükkenti az interferonok mennyiségét, vagy gátolja a magzat sejtjeiben az interferonképződést. Feltételezik, hogy a sejt immunrendszere, különösen az interferon együttműködik a sejt örökítő anyagával a sejtaktivitást irányító genetikai mechanizmusok módosításában, ellenőrzésében és védelmében.

Így minden sejt genetikai anyaga érzékeny az immunrendszert támadó teratogénnel szemben.

A korábbi, a teratogének magzatra gyakorolt hatásának blokkolására szolgáló eljárások, melyeknek célja az volt, hogy a magzat veleszületett rendellenességeit csökkentsék, a következő ágensek a teratogén behatás előtti vagy utáni beadását foglalták magukban: tiloron-hidroklorid (" tiloron 1 ", 2,7-bisz[2-dietil-amino-etoxi]fluorén-9-on, a fluorén bisz-bázikus étere), dextrán-szulfát (egy többszörösen szulfatált poliszacharid), amantadin-hidroklorid (1-adamantánamin-hidroklorid), poliinozin:policiti-dil-sav (Poli I-C, egy kettősszálú poliribonukleotid komplex) és RMI 11,567 DA ("tiloron 2", a dibenzofurán bisz-bázikus ketonja). Ezeket az ágenseket antiteratogéneknek is szokták nevezni, és úgy találták, hogy mindegyik csökkenti a központi idegrendszer sérülésének valószínűségét, amely a szervezet exencephaliáját eredményezhetné, viszont az urogenitális rendszer veleszületett rendellenességei magasabb gyakorisággal fordulnak elő. Továbbá ezen vegyületek némelyikéről úgy találták, hogy csak korlátozott specifikus aktivitásuk van, amely csak egy speciális rendellenesség felé irányul, és ezen vegyületek közül egy sem blokkolja univerzálisan a rendellenességek széles skáláját.

Továbbá megállapították, hogy a dextrán-szulfátok a vírusok egy részével szemben antivirális aktivitásúak, lásd R. Shihman Chang et al., "Dextrán-szulfát, mint a Humán Immunhiány Virus egyik inhibítora" (Dextran Sulfate as an Inhibitor Against the Human Immunodeficiency Virus), Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine, 189, 304-309 (1988).

A szulfatált ciklodextrinek jól ismertek, és betegségek

kezelésére alkalmazzák őket. Különösen a 2,923,704 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ad olyan kitanítást, mely szerint a ciklohexaamilóz-szulfát és a ciklohepta-amiláz-szulfát alkalmas szívkoszorúér betegségek kezelésére. Az is ismert, hogy a ciklodextrin-szulfátoknak gyulladásgátló, szérum-tisztító, és anti-arterioszklerotikus aktivitása van, lásd a 75/36422 számú japán szabadalmi leírást (C.A., 83:79544a). A 4 020 160 és a 4 258 180 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint a ciklodextrin és a módosított ciklodextrin-szulfát sói gátolják a komplement-aktivitást testfolyadékokban. A béta ciklodextrin-tetradekaszulfát egy szteroiddal együtt beadva gátolja az angiogenezist, lásd J. Folkman és mtsai, "Az angiogenezis ellenőrzése szintetikus heparin szubsztituensekkel" (Control of Angiogenesis with Synthetic Heparin Substitutes), Science, 243, 1490-1493 (1989.03.17.).

Felfedeztük, hogy a teratogének magzatra gyakorolt hatása blokkolható egy szulfatált ciklodextrin hatásos mennyiségének beadásával az anyába profilaktikus vagy terápiás módon. Mivel így a teratogének hatása blokkolódik, a veleszületett születési rendellenességek lecsökkennek a magzatban. Felfedeztük azt is, hogy ahol a teratogén hatása nincs teljesen blokkolva, hatása csökkenthető szulfatált ciklodextrin effektív mennyiségének beadásával. Például ahol a teratogén magzatra gyakorolt hatása csökkenti a születési tömeget, ha szulfatált ciklodextrint adunk a teratogénnek kitett anyának, a születési tömeg kevésbé fog csökkenni.

A "magzat" kifejezés, ahogy azt a leírásban és az

igénypontokban alkalmazzuk, olyan születés előtti szervezetet jelent a fogamzás és a születés közötti időszakban, amely normálisan fejlődik a méhen belül. Ez a meghatározás magában foglalja az olyan prenatális szervezetet is, amely in vitro fogan, és később ültetik vissza a méhbe. A "magzat" kifejezés magában foglalja az "embrió" kifejezést.

A találmány pontos mechanizmusa nem ismert, de úgy gondoljuk, hogy a szulfatált ciklodextrin a teratogén hatását azáltal blokkolja, hogy stimulálja az interferon termelését vagy felszabadulását, amely viszont közvetlenül blokkolja a fejlődő magzat örökítő anyagának teratogén általi aktiválását.

A szulfatált ciklodextrinnek számos előnye van a többi ismert antiteratogénnel szemben. Például a szulfatált ciklodextrin egyszerűen és könnyen szintetizálható anyag, összehasonlítva más antiteratogén anyagokkal alacsonyabb a toxicitása, és a szulfatált ciklodextrin alkalmazása kevesebb nem kívánatos mellékhatást okoz.

A találmány szerint a szulfatált ciklodextrin mind terápiás mind profilaktikus módon antiteratogénként alkalmazható. A szulfatált ciklodextrinnek egy teratogén behatás előtti beadása profilaktikus hatást eredményez, a behatás utáni beadás pedig egy terápiás hatást okoz. A szulfatált ciklodextrin beadható a potenciális anyának a fogamzás előtt is.

Előnyösen a szulfatált ciklodextrint az organogenezis időszakában adjuk be. Természetesen fajtól függően az organogenezis a terhesség különböző időszakában játszódik le. Hörcsögöknél az organogenezis legkritikusabb fázisa 8-9 nappal a

fogamzás után következik be, míg embereknél az organogenezis legkritikusabb fázisa a fogamzás utáni 3-9. hét. Ajánlatos a szulfatált ciklodextrin beadását folytatni a terhesség alatt és a szülés után is, amennyiben az anya szoptat.

A szulfatált ciklodextrin bármely gyógyászatilag elfogadott módon beadható a nősténynek/nőnek. Elfogadott beadási módszer az orális beadás, a szubkután (SC), interperitoniális (IP), intravénás (IV) injekció. A szulfatált ciklodextrin beadása gyógyászatilag elfogadott hordozó- vagy higítóanyaggal történhet.

A beadás módjától, a gazdaszervezet fajától és a gyógyászati hordozótól függően különböző dózisok alkalmazhatók. Egy adott gazdaszervezetnél alkalmazható hatékony mennyiség meghatározása hagyományos módon történik. A dózis nagyságát akkorára állítjuk be, hogy a kezelt melegvérű állatban a preventív vagy a terápiás válasz optimumát érjük el. Általában a beadott összetevők mennyisége széles skálán belül változtatható, körülbelül 5 mg/kg-tól 200 mg szulfatált ciklodextrin/kilogramm testtömeg/napig.

A találmány szerint a szulfatált ciklodextrint preventív vagy terápiás kezeléshez a hagyományos gyógyászati kompozíció formájában alkalmazzuk. Az ilyen kompozíciókat úgy alakítjuk ki, hogy alkalmasak legyenek orális vagy parenterális beadásra. A szulfatált ciklodextrint egy gyógyászatilag elfogadott hordozóval keverjük, amely így a beadás módjától függően (folyadék vagy tabletta alak) a termék széles választékát biztosítja.

Tabletta készítéséhez a szulfatált ciklodextrint hagyományos tabletta-alkotórészekkel keverjük, úgy mint kukorica

keményítővel, laktózzal, szacharózzal, szorbittal, talkummal, sztearinsavval, magnézium-sztearáttal, dikalcium-foszfáttal, ragasztószerekkel vagy hasonló nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozókkal vagy oldószerekkel, és tablettává alakítjuk. A tablettákat vagy pirulákat laminálhatjuk, vagy más módon készíthetjük el úgy, hogy egy olyan dózisformát nyerjünk, amely a körülzárt gyógyszer meghosszabbított vagy késleltetett illetve előre meghatározott sorrendű hatásmechanizmusát eredményezze. Például a tabletta vagy pirula tartalmazhat belső és külső dóziskomponenseket, ahol a külső komponens fedőréteget képez a belső komponens körül. A két komponens elválasztható egy olyan belső réteggel, amely megakadályozza a szétbomlást a gyomorban, és lehetővé teszi, hogy a belső komponens sértetlenül haladjon tovább a duodenumba, vagy késleltetve szabaduljon fel. Ilyen belső lemezekhez és fedőrátegekhez sokféle anyag alkalmazható, úgy mint számos polimersav vagy polimersavak keveréke más olyan anyagokkal, mint sellak és cetil-alkohol, cellulóz-acetát és hasonlók. Különösen előnyös fedőréteg a sztirén-maleinsav kopolimert és más olyan ismert anyagokat együtt tartalmazó belső fedőréteg, mely anyagok hozzájárulnak e fedőréteg belső tulajdonságaihoz. A tabletta vagy pirula megfelelő nem toxikus festékkel színezhető, hogy a külső kialakítása kellemes legyen.

A parenterális alkalmazáshoz a szulfatált ciklodextrin folyékony formában, steril szuszpenzióban vagy oldatban van. A szulfatált ciklodextrin szobahőmérsékleten folyékony. Az injektálható formához előnyös, ha megfelelő tartósítószert tartalmazó izotóniás készítményeket alkalmazunk.

A dózis kifejezést itt úgy használjuk, mint ami olyan fizikailag különálló egységeket jelent, amelyek alkalmas egyedi adagok a melegvérű állatalanyok számára, és minden egység az aktív komponens egy előre meghatározott mennyiségét tartalmazza. Ezt olyan nagyságúra választjuk, hogy a kívánatos gyógyászati oldószerrel, hordozóval vagy vivőanyaggal összekapcsolva a megfelelő preventív vagy terápiás hatást érjük el.

Jó eredményeket kapunk, ha a szulfatált ciklodextrint nátriumsó (monovalens) formájában alkalmazzuk. De a jelen találmány szerint a szulfatált ciklodextrin bármilyen gyógyászatilag elfogadott só formájában alkalmazható.

Hörcsögöknél az 50-90 mg/kg-os dózist találtuk hatásosnak preventív kezelésnél. Körülbelül 5 mg/kg-tól 200 mg/kg-ig terjed a szulfatált ciklodextrin azon hatásos mennyisége, mely lecsökkenti a veleszületett rendellenességek hatását melegvérű állatokban.

A találmány szerinti szulfatált ciklodextrin előállítására alkalmas egyik eljárás a következő: A ciklodextrint és a szulfatáló ágenst összekeverjük egy oldószerben, pl. dimetil-formamidban, hexametil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban, a keveréket melegítjük körülbelül 40°C és 80°C között, és a keveréket ezen a hőmérsékleten tartjuk körülbelül 12-30 órán át, előnyösen élénk keverés mellett. Alkalmas szulfatáló ágens a trimetil-ammónium-kéntrioxid, a piridinium-kéntrioxid és a klór-szulfonsav. A terméket ezután hagyományos módon nyerjük ki.

A találmány szerinti szulfatált ciklodextrin készítéséhez alfa, béta vagy gamma ciklodextrint használhatunk, bár a legjobb eredményeket béta ciklodextrinnel értük el.

A ciklodextrineket "Schardinger dextrinek"-nek is nevezik. Ezek olyan ciklusos oligoszacharidok, amelyek anhidro-glükóz csoportokból állnak alfa 1,4 kötésekkel kapcsolódva egymáshoz. A hattagú gyűrűs szerkezetet alfa ciklodextrinnek hívják, a héttagú gyűrű a béta ciklodextrin, és a gyolctagú gyűrű a gamma ciklodextrin. A ciklodextrinek kémiai és fizikai tulajdonságai különböznek a keményítőből származó lineáris oligoszacharidoktól, amelyek nem redukáló dextrinek. A ciklo-dextrin molekula gyűrűs szerkezete különböző, főleg szerves vegyületek beégyazására alkalmas, és így az élelmiszeripar, gyógyszeripar és kémia területén alkalmazható. Az is jól tudott, hogy a ciklodextrint néhány növényfajta keményítőjéből állítják elő, úgymint kukoricából, burgonyából waxy kukoricából és hasonlókból, lehetnek módosított vagy módosítatlan keményítők, melyek gabonafélékből vagy gumósokból és ezek amilóz vagy amilopektin frakcióiból származnak. A kiválasztott keményítőt, vizes szuszpenzióban a kiválasztott koncentrációnál (ez körül-belül 35%-ig terjedhet száraz tömegre vonatkoztatva) általában elfolyósító enzimes kezeléssel, úgymint bakteriális alfa-amiláz enzimmel csepfolyósítjuk, és ezután transzglikolázos (CGT) kezelésnek vetjük alá, hogy ciklodextrint kapjunk.

Az egyes, a keményítő CGT-vel történő kezelése során előállított alfa, béta és gamma ciklodextrinek mennyisége vál-tozik a választott keményítő, CGT és az eljárás körülményeitől függően. Ahhoz, hogy minden egyes ciklodextrinből a kívánt mennyiséget állítsuk elő, a CGT átalakítás paramétereit a hagyo-mányos és az irodalomban jól leírt módszerekkel állapítjuk meg.

Az alfa, béta és gamma ciklodextrin elválasztását szin-

tén hagyományos módon végezzük. A 4 808 232 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (1989.02.28) közzétett kromatográfiás oszlop hatékonyan alkalmazható különböző típusú ciklodextrinek elválasztására.

A szulfatáció fokát a szulfatáló ágens molekula és a ciklodextrinen található hidroxil-csoportok számának aránya határozza meg. Jó eredmények akkor érhetők el, ha a ciklodextrin szulfát-szubsztitúciójának foka (DS) 1-3 körül van. Legjobb eredményeket DS=2-nél értünk el. A szubsztitúció fokát az egy anhidro-glükózon szulfáttal helyettesített hidroxil-csoportok száma adja meg.

Nyilvánvaló, hogy a találmány szerint alkalmazott ciklodextrin módosítható úgy, hogy a ciklodextrinhez olyan más csoportokat addícionálunk, amelyeknek antiteratogén aktivitása van. Ilyen antiteratogén csoport lehet, de nem kizárólagosan az aszkorbinsav, a szalicilát vagy a naloxinmolekula része vagy egésze. Továbbá a szulfatált ciklodextrin a gazdaszervezetbe történő beadáskor is kombinálható más antiteratogénekkel.

A találmány ezen és további aspektusai jobban érthetővé válnak a következő példákat figyelembe véve.

## A példák általános értelmezése

Mindegyik példában időzítetten vemhessé tett Harlan Sprague Dawley nem beltenyésztett hörcsögöket injektálunk (SC vagy IP) a teratogénnel a vemhesség 8. napján 9 és 11 óra között, mely hozzávetőleg a vemhesség organogenezis időszakának kezdete.

A találmány szerinti kezelés profilaktikus módjában a hörcsögöknek körülbelül 15-60 perccel a teratogén injekció előtt szulfatált ciklodextrin injekciót adunk. A találmány szerinti kezelés terápiás alkalmazásánál a teratogén injekció beadása után körülbelül 15-60 perccel injektáljuk a hörcsögöket szulfatált ciklodextrinnel. A hörcsögök kontroll csoportja sóoldatot, karboxil-metil-cellulóz (CMC) oldatot vagy egyedül szulfatált ciklodextrint kap. Mindegyik injekció mennyiségét mg/kg egységben adjuk meg, amely az injektált vegyület miligrammját/ a gazdaszervezet tömegének kilogrammjait jelöli, ahol gazdaszervezet alatt az anya és a magzat együttes tömege értendő.

A szülés után az anya tömege, melyet a példák tábláza-taiban sorolunk fel, az anya és a placenta együttes tömegét jelöli.

A szulfatált ciklodextrin hatásosságának meghatározására összehasonlító vizsgálatokat végeztünk a sóoldattal vagy CMC-vel injektált és a teratogénnel injektált csoportok között. Az eredményeket a következő példákban mutatjuk be. Az alkalmazott teratogéntől függően a rendellenesség találmány szerinti blokkolását a megszületett magzatok körülbelül 20-96%-nál észleltük, összehasonlítva a kezelés nélküli magzatokkal. A rendellenesség-blokkolási értéket a következő módon határozzuk meg:

A csoport teratogén hatásnak kitett nőstényeitől származó beteg magzatainak számát elosztjuk az azonos csoportba tartozó magzatok teljes számával. Az eredményül kapott számot 100-zal megszorozva kapjuk meg az M értékét.

Ezután a a teratogénnel és a szulfatált ciklodextrinnel együttesen kezelt nőstények rendellenes magzatainak teljes

számát osztjuk ugyanezen csoport magzatainak számával. Az eredményt 100-zal megszorozva kapjuk az M*-t.

A blokkolási értéket a következő képlet szerint kapjuk:

Blokkolási érték: [(M*/M-1)](-100%)

A példákban alkalmazott szulfatált ciklodextrin béta-ciklodextrin-tetradekaszulfát volt. Ezt úgy állítottuk elő, hogy 5,0 g szulfatált ciklodextrint (4,4 mól) 250 ml dimetil-formamidban (DMF) oldottunk fel. Ehhez 15,0 g trimetilammónium-kéntrioxidot ($SO_3N(CH_3)_3$) (25 ekv.) adtunk. A keveréket ezután 70°C-ra melegítettük, és élénken kevertük 24 órán át ezen a hőmérsékleten. Ezután szobahőmérsékletre hűtöttük, és a DMF réteget dekantáltuk. A maradékot 250 ml vízben feloldottuk, és 75 ml nátrium-acetátot adtunk hozzá. Ezt az új elegyet 4 órán át élénken kevertettük, majd 4000 ml etanolba öntöttük, és egy éjszakán át állni hagytuk a szilárd forma kialakulásához. A szilárd anyagot szűrtük, újra kristályosítottuk, és abs. etanollal és dietil-éterrel mostuk. A száraz terméket foszfor-pentoxidon ($P_2O_5$) vákuumban állítottuk elő, és 10,3 g, DS=2 értékű terméket nyertünk ki.

A megfigyelt veleszületett rendellenességek a következő típusúak voltak:

a) exencephalia/ancephalia

b) myelocele (gerincvelősérv)

c) cranioschisis (koponyahasadék)

d) spina bifida (hasított gerincoszlop)

e) anasarca (vizenyő)

f) gastroschisis (omphalocele) [hasfalhasadék (köldöksérv)]

g) törpe - az olyan magzat, amely legalább 40-50%-kal kisebb, mint az alom többi, beteg vagy nem beteg tagja. A magzat törpeségét akkor tekintjük rendellenességnek, ha több mint 50%-kal kisebb, mint az alom többi magzata.

h) microcephalia

A példák mindegyik táblázatában jelöljük ezeket a rendellenességeket a rendellenességhez tartozó, a fenti lista szerinti betű segítségével, amely elé a rendellenességet mutató magzatok számát írjuk. Például a 4a 4 exencephaliás magzatot jelent.

A rendellenességek a beteg magzat/alom számát jelentik. Bár egy alomban lehetnek olyan magzatok is, amelyek több rendellenességet is mutatnak, a magzatot csak egyszer számítjuk rendellenesnek, és a több rendellenességet csupán a táblázatban tüntetjük fel.

Ahol a magzat többszörös rendellenességben szenved, a táblázatokban mindkét betűt megjelöljük, például az 1ab egy olyan magzatot jelent, mely exencephaliában és myelocelében szenved.

A további példák kontroll adatait az alábbi A. Táblázatban közöljük.

A. Táblázat

| Kontroll ágens | Az almok teljes száma | A hörcsögök átlagos tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsögök átlagos tömege a szülés után (g) | Élő magzatok száma | Magzatok/ alom (átlag) | Rendelle-nességek |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Sóoldat (Ø,9% NaCl) Ø,5 ml/hörcsög | 20 | 133 | 127 | 220 | 11,Ø | Ø |
| karboxil-metil-cellulóz (CMC) (Ø,25% CMC) Ø,5 ml/hörcsög | 15 | 124 | 120 | 174 | 11,6 | Ø |
| szulfatált béta ciklo-dextrin (5Ø mg/kg) Ø,5 ml/hörcsög | 20 | 128 | 124 | 228 | 11,4 | Ø |

1. példa

Teratogén: acetazolamid (AZM)

Koncentráció: 3000 mg/20 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 1500 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 115 mg/12 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 70 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel az acetazolamid injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül acetazolamiddal történő injektálás eredményeit a következő 1. Táblázat mutatja, míg az acetazolamiddal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 2. Táblázatban mutatjuk be.

1. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 140 | 120 | 10 | 2-3g |
| 2 | 122 | 120 | Nem volt vemhes | |
| 3 | 118 | 118 | Nem volt vemhes | |
| 4 | 134 | 122 | 8 | 4a, 1b |
| 5 | 118 | 115 | 8 | 2a, 1b |

A magzatok átlag száma/alom: 8,7

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 131 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 119 g

M: 31% [(8/26)(100%)]

2. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 136 | 129 | 6 | 0 |
| 2 | 136 | 117 | Nem volt vemhes | |
| 3 | 140 | 127 | 11 | 0 |
| 4 | 134 | 122 | 7 | 0 |
| 5 | 142 | 130 | 8 | 1b |

A magzatok átlag száma/alom: 8,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 138 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 127 g

M*: 3% [(1/32)](100%)

Blokkolási érték: 90% [(3/31)-1](-100%)

2. példa

Teratogén: acetazolamid (AZM)

Koncentráció: 4500 mg/30 ml CMC

Az injektálás módja: IP

Dózis: 1500 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 115 mg/12 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 78 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel az acetazolamid injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül acetazolamiddal történő injektálás eredményeit a következő 3. Táblázat mutatja, míg az acetazolamiddal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 4. Táblázatban mutatjuk be.

3. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 120 | 99 | 8 | 1a, 4b |
| 2 | 124 | 157 | 3 | 1b |
| 3 | 126 | 123 | 5 | 1b |
| 4 | 132 | 93 | Nem volt vemhes | |
| 5 | 128 | 125 | 4 | 1a, 3b |

A magzatok átlag száma/alom: 5,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 125 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 126 g

M: 55% (11/20)

4. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor | A hörcsög tömege a szülés után | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 120 | 97 | 15 | 2b |
| 2 | 128 | 117 | 10 | 6a, 1b, 1c |
| 3 | 128 | 130 | 6 | 1b |
| 4 | 138 | 102 | 12 | 1b |
| 5 | 118 | 119 | 6 | 1b |

A magzatok átlag száma/alom: 9,9

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 126 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 113 g

M*: 27% (13/49)

Blokkolási érték: 49% (27/55)

3. példa

Teratogén: nátrium-arzenát

Koncentráció: 125 mg/25 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 25 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 115 mg/12 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 79 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel a nátrium-arzenát injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül nátrium-arzenáttal történő injektálás eredményeit a következő 5. Táblázat mutatja, míg a nátrium-arzenáttal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 6. Táblázatban mutatjuk be.

5. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 124 | 118 | Nem volt vemhes | |
| 2 | 142 | 100 | 7 | 2a, 2b |
| 3 | 126 | 109 | 6 | 1a, 1b |
| 4 | 106 | 123 | 10 | 5a |
| 5 | 128 | 115 | 14 | 3a, 2b |

A magzatok átlag száma/alom: 9,2

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 126 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 112 g

M: 43% (16/37)

6. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 112 | 111 | 14 | 0 |
| 2 | 112 | 106 | 10 | 5a, 1c |
| 3 | 132 | 116 | 6 | 0 |
| 4 | 126 | 109 | 12 | 1b |
| 5 | 122 | 109 | 6 | 1b |

A magzatok átlag száma/alom: 9,6

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 121 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 110 g

M*: 17% (8/48)

Blokkolási érték: 61% (17/43)

4. példa

Teratogén: nátrium-arzenát

Koncentráció: 125 mg/25 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 25 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 115 mg/12 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 80 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel a nátrium-arzenát injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül nátrium-arzenáttal történő injektálás eredményeit a következő 7. Táblázat mutatja, míg a nátrium-arzenáttal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 8. Táblázatban mutatjuk be.

7. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 125 | 123 | 10 | 4a, 3b |
| 2 | 126 | 121 | 13 | 3a, 2b |
| 3 | 130 | 129 | 9 | 2a, 3b |
| 4 | 122 | 120 | 13 | 2a, 6b |
| 5 | 124 | 126 | 10 | 1a, 9b |

A magzatok átlag száma/alom: 11,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 125 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 124 g

M: 64% (35/55)

8. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 126 | 120 | 8 | 1a |
| 2 | 122 | 122 | 5 | 2a, 2b |
| 3 | 114 | 108 | 10 | 4a, 4b |
| 4 | 124 | 123 | 7 | 1a, 3b |
| 5 | 114 | 121 | 7 | 1a, 1b |

A magzatok átlag száma/alom: 7,4

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 120 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 119 g

M*: 51% (19/37)

Blokkolási érték: 21% (51/64)

5. példa

Teratogén: hidroxi-karbamid

Koncentráció: 2000 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 865 mg/kg

Blokkoló ágens (I): szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 115 mg/12 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 82 mg/kg

Blokkoló ágens (II): szulfatált béta ciklodextrin + naloxon

Koncentráció: 115 mg szulfatált béta ciklodextrin/ 12 ml sóoldat + 130 mg naloxon/ 12 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 82 mg/kg szulfatált béta ciklodextrin

50 mg/kg naloxon

A 10. Táblázatban bemutatott eredményeket úgy kaptuk, hogy a hörcsögöket 50 perccel a hidroxi-karbamid injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel. A 11. Táblázatban bemutatott eredményeket úgy kaptuk, hogy a hörcsögöket szulfatált ciklodextrin/naloxonnal injektáljuk 50 perccel a hidroxi-karbamid injekció beadása előtt.

Az egyedül hidroxi-karbamiddal történő injektálás eredményeit a következő 9. Táblázat mutatja, míg a hidroxi-karbamiddal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 10. Táblázatban mutatjuk be.A hidroxi-karbamiddal és szulfatált béta ciklodextrin/naloxonnal történő injektálás eredményeit a 11. Táblázat mutatja.

9. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 118 | 115 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 2 | 102 | 105 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 3 | 124 | 122 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 4 | 114 | 115 | 1 | 1bfd |
| 5 | 108 | 109 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 6 | 100 | 112 | Nem volt vemhes | |
| 7 | 90 | 105 | Nem volt vemhes | |

A magzatok átlag száma/alom: 1

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 113 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 115 g ( csak a 4. hörcsög)

M: 100% (1/1)

10. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 134 | Elpusztult | - | - |
| 2 | 114 | 117 | Nem volt vemhes | |
| 3 | 112 | 124 | 2 | 2bfd |
| 4 | 116 | 126 | 2 | 2bfd |
| 5 | 122 | 124 | 2 | 2bfd |

A magzatok átlag száma/alom: 2,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 117g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 125 g

M%: 100% (6/6)

Bokkolási érték: 0% (100/100)

A blokkoló hatást az almonkénti magzatszám és az átlagos magzatméret megnövekedése jelezte.

11. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 122 | 129 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 2 | 106 | 113 | 1 | 1bfd |
| 3 | 144 | Elpusztult (egy ér kilyukadása miatt) | | |
| 4 | 112 | 113 | 5 | 1bg, 1b |
| 5 | 112 | 113 | Nincs - mind reszorbeálódott | |

A magzatok átlag száma/alom: 3,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 109 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 113 g

M%: 505 (3/6)

Blokkolási érték: 50% (50/100)

6. példa

Teratogén: hidroxi-karbamid

Koncentráció: 2000 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 835 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 145 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 40 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel a hidroxi-karbamid injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül hidroxi-karbamiddal történő injektálás eredményeit a következő 12. Táblázat mutatja, míg az acetazolamiddal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 13. Táblázatban mutatjuk be.

12. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 118 | 125 | 2 | 1bdfg, 1g |
| 2 | 120 | 120 | 7 | 5bdfg, 1g |
| 3 | 112 | 120 | 1 | 1bdfg |
| 4 | 118 | 127 | 2 | 2bdfg |
| 5 | 120 | 125 | 3 | 3bdfg |

A magzatok átlag száma/alom: 3,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 118 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 123 g

M: 93 % (14/15)

13. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 126 | 124 | 2 | 2dfb |
| 2 | 126 | Elpusztult | - | - |
| 3 | 116 | 132 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 4 | 120 | 127 | 1 | 1dfb |
| 5 | 114 | 123 | 4 | 1f |

A magzatok átlag száma/alom: 2,3

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 120 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 125g

M*: 57% (4/7)

Blokkolási érték: 39% (57/93)

7. példa

Teratogén: hidroxi-karbamid

Koncentráció: 2000 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 800 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 145 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 37 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel a hidroxi-karbamid injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül hidroxi-karbamiddal történő injektálás

eredményeit a következő 14. Táblázat mutatja, míg a hidroxikarbamiddal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 15. Táblázatban mutatjuk be.

14. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 126 | 127 | 2 | 2df |
| 2 | 120 | 117 | Nem volt vemhes | |
| 3 | 132 | 135 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 4 | 120 | 138 | 6 | 1f, 3df |
| 5 | 132 | 132 | 6 | Ø |
| 6 | 132 | 138 | Nincs - mind reszorbeálódott | |

A magzatok átlag száma/alom: 4,7

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 126 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 132 g

M: 43% (6/14)

15. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 142 | 134 | 9 | 2a, 3d, 1bfd |
| 2 | 124 | 122 | 8 | 4f |
| 3 | 126 | 131 | 2 | 2f |
| 4 | 132 | 130 | 11 | Ø |
| 5 | 128 | 132 | 3 | 1df, 1f |

A magzatok átlag száma/alom: 6,7

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 130 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 130 g

M%: 43% (14/33)

Blokkolási érték: 0%

A rendellenes magzatok blokkolódása százalékosan nem jelenik meg, de kevesebb az almokban a reszorpció, több az almonkénti magzatszám, csökkent a spina bifidában szenvedő magzatok száma, és kevesebb a gastroschisis.

8. példa

Teratogén: etil-alkohol

Koncentráció: 100% C.P. etanol-fok

Az injektálás módja: SC

Dózis: 1080 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 145 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 36 mg/kg

A hörcsögöket 50 perccel az etil-alkohol injekció beadása előtt oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül etil-alkohollal történő injektálás eredményeit a következő 16. Táblázat mutatja, míg az etil-alkohollal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 17. Táblázatban mutatjuk be.

16. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 142 | 10 | 3 | 3a |
| 2 | 128 | 122 | 9 | 8a |
| 3 | 120 | 126 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 4 | 124 | 126 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 5 | 138 | 135 | 1 | 1cd |
| 6 | 130 | 114 | 12 | Ø |
| 7 | 130 | 124 | 2 | 1ae, 1a |
| 8 | 130 | 124 | 2 | 1ae, 1a |
| 9 | 142 | 142 | 6 | 6a |
| 10 | 120 | 112 | 12 | 10a, 1d |
| 11 | 128 | 136 | Nincs - mind reszorbeálódott | |

A magzatok átlag száma/alom: 5,9

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 133 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 128 g

M: 70% (33/47)

A blokkolódást jelzi az alomreszorpció csökkenése, a növekvő almonkénti magzatszám, a nagyobb magzatok, az exencephaliás rendellenességek csökkenése, és a spina bifida blokkolódása.

17. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 108 | Elpusztult | – | – |
| 2 | 120 | 122 | 11 | 2a, 2b |
| 3 | 136 | 125 | 12 | 4a, 2b |
| 4 | 126 | 133 | 3 | 2a, 1b |
| 5 | 150 | 141 | 5 | 3a, 2g |
| 6 | 138 | 134 | 1 | 1a |
| 7 | 118 | 126 | 9 | 2a, 2b |
| 8 | 134 | 126 | 1 | 1g |
| 9 | 124 | 121 | 10 | 4a, 4b |
| 10 | 142 | 134 | 12 | 1a, 3b |
| 11 | 134 | 130 | 9 | 1a, 2b |

A magzatok átlag száma/alom: 7,3

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 132 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 129 g

M*: 53% (39/73)

Blokkolási érték: 24% (53/70)

A blokkolóhatást jelzi az alomreszorpció csökkenése, a növekvő almonkénti magzatszám, a nagyobb magzatok, az exencephaliás rendellenességek csökkenése, és a spina bifida hiánya.

9. példa

Teratogén: acetazolamid

Koncentráció: 4500 mg/20 ml sóoldat/CMC

Az injektálás módja: IP

Dózis: 1365 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 60 mg/6 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 35 mg/kg

A hörcsögöket 30-45 perccel az acetazolamid injekció beadása után oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül acetazolamiddal történő injektálás eredményeit a következő 18. Táblázat mutatja, míg az acetazolamiddal és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 19. Táblázatban mutatjuk be.

18. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 132 | 128 | 10 | 2b |
| 2 | 130 | 118 | 6 | 2a, 1b |
| 3 | 124 | 112 | 8 | 1a, 2b |
| 4 | 132 | 115 | 11 | 1a, 4b |
| 5 | 138 | 134 | 9 | 5a, 3b, 1g |
| 6 | 134 | 99 | 10 | 5a, 2b, 3g |

A magzatok átlag száma/alom: 9,0

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 132 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 118 g

M: 59% (32/54)

19. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 150 | 136 | 12 | Ø |
| 2 | 130 | 122 | 4 | 2b |
| 3 | 138 | 132 | 12 | 5b |
| 4 | 140 | 127 | 6 | Ø |
| 5 | 128 | 122 | 8 | 1b |
| 6 | 126 | 123 | Nem volt vemhes | |

A magzatok átlag száma/alom: 8,4

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 137 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 128 g

M%: 19% (8/42)

Blokkolási érték: 68% (19/59)

10. példa

Teratogén: arzén

Koncentráció: 125 mg/25 ml sóoldat

Az injektálás módja: IP

Dózis: 26,5 mg/kg

Blokkoló ágens: szulfatált béta ciklodextrin

Koncentráció: 145 mg/15 ml sóoldat

Az injektálás módja: SC

Dózis: 37 mg/kg

A hörcsögöket 20 perccel az arzén injekció beadása után oltjuk be szulfatált béta ciklodextrinnel.

Az egyedül arzénnal történő injektálás eredményeit a következő 20. Táblázat mutatja, míg az arzénnel és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 21. Táblázatban mutatjuk be.

20. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 132 | 132 | 8 | 2a, 4b |
| 2 | 124 | 117 | 11 | 1a, 5b |
| 3 | 132 | 127 | 12 | 4a, 6b |
| 4 | 118 | 125 | 7 | 5a, 1b |
| 5 | 142 | 123 | 11 | 3a, 6b |

A magzatok átlag száma/alom: 9,8

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 129 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 125 g

M: 76% (37/49)

21. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 134 | 135 | Nincs - mind reszorbeálódott | |
| 2 | 126 | 130 | 9 | 1a, 3b |
| 3 | 124 | 120 | 11 | 1a, 3b |
| 4 | 136 | 124 | 14 | 1a,2b,1elpuszt. |
| 5 | 136 | 141 | 7 | 3 |

A magzatok átlag száma/alom: 10,2

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 131 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 129 g

M*: 34% (14/41)

Blokkolási érték: 55% (34/76)

11. példa

Ez a példa a teratogénként alkalmazott hő (hyperthermia) hatását mutatja be. Az eljárás során az előző példák szernti módszert követjük. A hörcsögökbe 50 mg/kg-os dózisban szulfatált ciklodextrint injektálunk intraperitoneálisan körülbelül 20 perccel a hőkezelés előtt. Az injektálás után a hörcsögöket ellenőrzött klímájú boxokba helyezzük 42 °C-on 1 órára. A kamrák el vannak látva levegővel, és a levegő nedvességtartalma körülbelül 50-60%.

Önmagában a megnövekedett hőhatás eredményeit a következő 22. Táblázat mutatja, míg a hőhatás és szulfatált béta ciklodextrinnel történő injektálás eredményeit a 23. Táblázatban mutatjuk be.

22. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 133 | 130 | 8 | 1a, 3b, 3h |
| 2 | 140 | 138 | 11 | 4h |
| 3 | 126 | 124 | 12 | 2a, 2b, 1c |
| 4 | 131 | 130 | 8 | 2a, 1b, 3h |
| 5 | 130 | 125 | 6 | 3h, 1b |
| 6 | 135 | 131 | 2 | 1h, 1b |
| 7 | 129 | 126 | 6 | 2h, 1a, 1b |

A magzatok átlag száma/alom: 7,6

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 132 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 129 g

M: 60% (32/53)

23. Táblázat

| A minta száma | A hörcsög tömege az injekció beadásakor (g) | A hörcsög tömege a szülés után (g) | Élő magzatok | Rendellenességek |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 135 | 136 | 9 | 2b |
| 2 | 131 | 130 | 11 | 1b |
| 3 | 128 | 129 | 11 | 4b |
| 4 | 135 | 135 | 10 | 1a |
| 5 | 140 | 139 | 11 | 1a |
| 6 | 142 | 135 | 12 | 3b |
| 7 | 138 | 137 | 10 | 3b |

A magzatok átlag száma/alom: 10,6

Az anya átlagos tömege az injektáláskor: 136 g

Az anya átlagos tömege a szülés után: 134 g

M%: 20% (15/74)

Blokkolási érték: 67% (20/60)

A példák általános megvitatása

Az előző példák alapján világossá vált, hogy a szulfatált ciklodextrin a találmány szerinti alkalmazásban hatásos blokkoló ágens egy sor teratogénnel szemben. Mind profilaktikus mind terápiás hatását bemutattuk.

A példák folyamán általánosan megfigyelhető volt, hogy az összes teratogénnel kezelt magzat tömege hozzávetőleg 10-20%-kal kevesebb volt, mint a kontroll magzatok átlaga, és a blokkolt csoport magzatainak tömege a kontroll és a teratogén közé esett. Más szavakkal, a szulfatált ciklodextrin blokkoló hatása nem korlátozódik a durva anatómiai rendellenességekre, hanem csökkenti a terotogéneknek tulajdonítható alacsony születési tömeg arányát.

Érthető, hogy az igénypontok le kívánják fedni a példákkal bemutatott találmány előnyös megvalósítási módjainak összes olyan változatát és módosítását, melyek nem térnek el a találmány lényegétől és oltalmi körétől.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás egy magzatot hordozó terhes gazdaszervezetre ható teratogén hatásának csökkentésére vagy blokkolására, mely eljárás szükséges a veleszületett születési rendellenességek csökkentésére vagy megelőzésére, ahol az említett eljárás az említett gazdaszervezetnek szulfatált ciklodextrin olyan mennyiségével történő kezeléséből áll, mely hatásosan csökkenti vagy blokkolja a teratogén magzatra gyakorolt hatását, íly módon megakadályozva vagy megelőzve az említett teratogén által okozott veleszületett születési rendellenességet.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az említett szulfatált ciklodextrin szulfatált béta ciklodextrin.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az említett gazdaszervezetet az említett teratogén-behatás előtt kezeljük az említett ciklodextrinnel.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az említett gazdaszervezetet az említett teratogén-behatás után kezeljük az említett ciklodextrinnel.

A meghatalmazott

Parrag Gáborné dr.
szabadalmi ügyintéző
az S.D.R. Biotechnical Pharmaceuticals Limited
Szabadalmi Irodája
H-1061 Budapest, Andrássy út 16. II. em. 19.
Telefon: 153-4733, Fax: 155-3664