

FCC 01276

17024

A2

76.673/SZE

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KOMBINÁCIÓS TERÁPIA ÖSZTROGÉN-ÉRZÉKENY BETEGSÉGEK KEZELÉSÉRE

A találmány az ösztrogén-érzékeny betegségek, mint pl. a mellrák kezelésére szolgáló gyógyszer-kombinációs terápiák hatékonyságát növelő módszereket^{re}, valamint az ilyen betegségek kezelésére alkalmas új kombinációkat^{ra} szolgáltat.~~szolgáltat.~~ vonatkozik.

76.673/SZE

**KOMBINÁCIÓS TERÁPIA ÖSZTROGÉN-ÉRZÉKENY BETEGSÉGEK
KEZELÉSÉRE****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY****Hivatkozás kapcsolódó bejelentésekre**

A jelen bejelentés a 35 U.S.C. 119(e)§ alapján a 60/238,772 sz., 2000. október 6-án benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés elsőbbségét igényli, amely bejelentés teljes egészében a jelen kitanítás részét képezi.

A találmány tárgya

A találmány tárgyát egy olyan eljárás képezi, amely megtartja vagy fokozza a kombinációs terápia hatékonyságát egy ösztrogén-érzékeny betegség, mint pl. a mellrák kezelésében. A találmány tárgyát képezik továbbá új kombinációs terápiák és eljárások az ösztrogén-érzékeny betegségek kezelésére.

A találmány háttere

A Ferdinand Labrie és mások nevére szóló 5,550,107 számú USA Szabadalom bizonyos gyógyszer-kombinációs terápiákat ír le ösztrogén-érzékeny betegségek, pl. mell- és méhrák kezelésére. A Szabadalom tartalmazza a felsorolt valamennyi anti-ösztrogén gyógyszer kombinációját valamennyi felsorolt más gyógyszerrel, melyek között van például többek között az androgén, a progesztin, vagy a nemi szteroidképződés, az ACTH-kiválasztás, a prolaktin-kiválasztás vagy a növekedéshormon-kiválasztás egy inhibitora.

A Labrie-Szabadalomban azonosított, mellrák kezelésére szolgáló, másféleképpen nem jellemzett kombinációs terápia átívelő problémája egy gyógyszer vagy egy gyógyszer-osztály azon esetleges képessége, hogy a kombinációs terápiában alkalmazott másik gyógyszer-osztályok vagy azok

egyes képviselői felszívódásában, eloszlásában, kiválasztásában vagy metabolizmusában (vagy ezek bizonyos kombinációjában) mellékhatást váltson ki. Ez a probléma különösen olyan, posztmenopauza szakaszában lévő nők esetében jelentős, akiknél elsődleges vagy kiújuló áttétes betegség áll fenn, amikor a sebészeti vagy sugárterápia már nem kivitelezhető, és a gyógyszeres kezelés az egyetlen megmaradó lehetőség. Erre a problémára klinikailag az világított rá, amikor egy anti-ösztrogénnek egy nemi szteroidhormon-szintézisre ható inhibitorral, például egy aromataz-inhibitorral való kombinációjával végzett kísérletek részben vagy teljesen kudarcra végeztek. A legutóbbi preklinikai és klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy nem lehetséges bármely anti-ösztrogént bármely aromataz -inhibitorral párosítani, hogy a kívánt hatást érjük el. Az ilyen véletlenszerű párosítások következtében a kezelések hatása a vártnál gyengébb, kisebb tumorellenes hatással, vagy esetleg a tumor stimulálásával jár, ami végső sorban káros lehet a beteg számára.

Továbbra is kívánatos, hogy szabályozzuk az ártalmas hormonokat (azaz a tumor növekedését esetleg stimuláló hormonokat) és hogy potenciálisan blokkoljuk azokat a több ágú útvonalakat, amelyeken ezek a hormonok a szervezetben keletkezhetnek. Mindazonáltal a megelőző kombinációs terápiák figyelmen kívül hagyják azt a lehetőséget, hogy egy gyógyszer, ha monoterápiában alkalmazva blokkol egy hormon-útvonalat, nem biztos, hogy ugyanolyan hatékonyan teszi azt, ha egyáltalán, amikor egy másik, kölcsönható gyógyszer is jelen van a szervezetben. Ez a nem kellően felismert probléma azt eredményezi, hogy bizonyos útvonalakat teljesen vagy részben szabadon hagy a nemkívánatos tumor-stimuláló hormonok számára, ezáltal csökkenti vagy kioltja a kombináció kívánatos jótékony hatását.

Amikor a mellrák kezelésére szolgáló kombinációs terápiában anti-ösztrogéneket akarunk alkalmazni, az eddigiekben annak a fontosságát hangsúlyozták, hogy „tisztá” ösztrogén-antagonistát kell választani, amely viszonylag csekély belső ösztrogén-agonista aktivitással rendelkezik, hogy kizárjunk más, esetleg fontos tényezőket. Ha az anti-ösztrogén aktivitás

tisztasága lenne az egyetlen tényező a kombinációs terápiában alkalmazott anti-ösztrogén kiválasztásánál, az aktivitás tisztaságán alapuló kiválasztás egyformán megjósolható és jótékony klinikai eredményeket hozna. Ez azonban bizonyítottan nem áll fenn. Még egy tiszta anti-ösztrogén is mellékhatásokat eredményezhet más gyógyszerekkel kölcsönhatásban. Hasonló következtetési hibák jellemezték az eddigi ajánlásokat például a nemi szteroidhormon-szintézis egy inhibitora, például egy aromatáz-inhibitor kiválasztásánál. Eddig a hangsúly a tisztaságon és a szelektivitáson volt a kiválasztási folyamatban, más tényezők, mint a másik gyógyszer(ek) kiválasztása és az egyik gyógyszernek a terápiában résztvevő bármely másik gyógyszer felszívódására, eloszlására, metabolizmusára vagy kiválasztására gyakorolt hatás viszonylagos elhanyagolása mellett.

Egy anti-ösztrogénnek egy aromatáz-inhibitorral való kombinációjában például az eddigiekben az adagolási ajánlások figyelmen kívül hagyják azt a lehetőséget, hogy a kombinációban szereplő egyik gyógyszer károsan befolyásolhatja egy, a kombinációban résztvevő második vagy harmadik gyógyszer felszívódását, ami vagy alacsony plazmaszinthez vezet, ami csökkent hatékonyságot eredményez, vagy túl magas plazmaszinthez, amely növeli a toxicitást. Például a Labrie-féle 5,550,107 számú USA Szabadalomban ajánlott dózistartományokat ad meg a kombinálandó gyógyszerekre, de semmit nem mond a lehetséges káros mellékhatásokról, lehetséges hatásokról a célzott dózistartományokra, vagy arról, hogyan érzük el a megcélzott dózistartományt egy vagy több mellékhatás fellépése esetén, és (ami a legfontosabb), arról, hogyan kerüljük el az ilyen káros mellékhatásokat. Lásd Labrie 22-24 hasáb.

Az eddigiekben szintén figyelmen kívül maradt az a potenciál, hogy egy kombinációban az egyik gyógyszer nemkívánatosan befolyásolhatja a kombinációban résztvevő másik vagy harmadik gyógyszer eloszlását. Eloszlási változások léphetnek fel a szervezetben fellépő kompartmentalizáció következtében, a kompartmentek közötti áthaladási sebességek változása miatt, egyik vagy másik gyógyszernek fehérjékhez való kötődése

következtében, amelyek depóként szolgálnak, valamint ezen tényezők kombinációja következtében. Ha az eloszlás megváltozik, egy vagy több gyógyszer nem megfelelő koncentrációban éri el a tumort, vagy a tumoron belüli koncentráció csökken. Az ilyen hatások csökkentik a kombináció hatékonyságát, esetleg biztonságát is. A Labrie-szabadalom nem foglalkozik ezekkel a fontos tényezőkkel, amelyek meghatározóak lehetnek a kombinációs terápia alkalmasságát és biztonságát illetően.

Ezen túl, bár az eddigiekben általánosságban figyelmeztettek egy gyógyszernek a másik metabolizmusára gyakorolt hatásának esetleges nemkívánatos következményeire, következetesen elmulasztják, hogy útmutatásokat adjanak arra vonatkozóan, hogyan kerüljük el vagy enyhítsük az ilyen kölcsönhatásokat. Labrie azt is elmulasztja, hogy eligazítson az ilyen nemkívánatos kölcsönhatásra vonatkozóan. A metabolizmus ilyen változásait az okozhatja, hogy a gyógyszer-pár egyik tagját egy vagy több szerv vagy szövet bontja le.

Végül, egy ilyen anti-ösztrogén-aromatáz párosításban az adagolásra vonatkozó, eddigiekben alkalmazott ajánlások alapvetően figyelmen kívül hagyták a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás lehetőségét a kiválasztási útvonalakon. A kiválasztásban fellépő változások szintén a plazma- vagy szöveti szint változását okozhatják, amely nemkívánatos módon befolyásolja a biztonságot, a hatékonyságot, vagy mindkettőt. A korábbi módszerek elhanyagolják a többszörös kölcsönhatások lehetőségét, amelyek egyszerre két vagy több faktort érintenek a felszívódás, az eloszlás, a kiválasztás és a metabolizmus közül. Végül, a kölcsönhatás mértéke változhat az adagolás idejétől és az átjutás időtartamától, amely hatásokat eddig figyelmen kívül hagytak, különösen egy anti-ösztrogént és egy aromatáz-inhibitort magában foglaló kombinációs terápia esetén.

Ezen kívül az előzőekben a kezelés hatékonyságának megítélésére a plazmaszintek mérésének egyedüli fontosságát hangsúlyozták. Az ösztrogének plazmaszintje azonban legjobb esetben csak egy közelítés az ösztrogén receptor(ok)on jelen lévő ösztrogének szintjének megítélésében, és

a plazmaszintek lehetnek alacsonyabbak, lényegében azonosak, vagy magasabbak, mint a magában a tumorban fennálló szint. Ezen túl, az endogén ösztrogénszintek emelkedhetnek egy, az ösztrogén receptorokat blokkoló anti-ösztrogén alkalmazása esetén (amely az ösztrogéntermelés visszacsatolós stimulálást eredményezi), míg az ösztrogénszintek csökkenhetnek egy aromatáz-inhibitor alkalmazásával. Ha mindkét osztálybeli gyógyszereket alkalmazunk együtt, a plazmaszintek aktuális interpretálása bizonytalanná válik. Az interpretálás e bizonytalansága lényegesen nagyobb, ha olyan adagolási rendet alkalmazunk, amelyben egyik gyógyszer kölcsönhatásba lép egy másik hatásával, és különösen akkor, ha ez a kölcsönhatás az időben változik. Ezen felül, egy tumorsejt érzékenysége egy ösztrogénre vagy egy ösztrogén-analógra szintén változhat az időben, úgy, hogy az ösztrogének plazmaszintjének progresszív csökkenése még mindig jelentős tumorstimuláló hatással járhat.

A Szerzők azt találták, hogy az ösztrogén-érzékeny betegségek gyógyszer-kombinációs terápiája lehetségessé válik, vagy jelentősen javul a kezelési rendben szereplő minden egyes gyógyszer jellemzőinek teljes spektruma, azaz nem csak a hatás tisztasága vagy a relatív receptor-szelektivitás figyelembe vétele esetén. Az ilyen jellemzők közé tartoznak: a kezelési rendben szereplő minden egyes gyógyszer felszívódása, eloszlása, metabolizmusa és kiválasztása, és a más gyógyszerre (gyógyszerekre) gyakorolt lehetséges hatásai, valamint esetleg bizonyos endokrinológiai hatások. Az „anti-ösztrogén terápia” biokémiai markereinek, mint a plazma-markerek interpretálásának nehézségei arra szolgálnak, hogy hangsúlyozzák a kezelési menetrendek helyes kiválasztásának fontosságát, hogy a felszívódás, eloszlás, metabolizmus és/vagy kiválasztás során fellépő nemkívánatos változások minimalizálhatók vagy kiküszöbölhetők legyenek.

Az eddigi kezelések hiányosságai szükségszerűen csökkentik a kezelés hatékonyságát, növelik a hatásos kezelés költségét, fokozzák a toxikus mellékhatások kockázatát és megemelik az ilyen mellékhatások kezelésének költségeit.

A találmány összefoglalása

A találmány tárgyát képezi egy eljárás egy állatban, előnyösen egy nőnemű emberben a mellrák kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszerészeti hatóanyagok kombinációjának azonosítására. Az eljárás során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket és egy így azonosított anti-ösztrogén terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk a felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás (absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME) megfelelő jellemzőit az anti-ösztrogénre;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket és egy így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományait;

meghatározzuk egy így azonosított enzim-inhibitor ADME-jellemzőinek vonatkozó aspektusait;

kiválasztjuk az egyes gyógyszereket és dózistartományokat úgy, hogy mindegyik gyógyszer hasznos terápiás hatást mutasson, ugyanakkor mindegyik minimális kölcsönhatásba lépjen a másik gyógyszer ADME-jellemzőivel.

A találmány egy másik aspektusa egy módszer egy betegben a mellrák kezelésére vagy egy magas kockázati tényezőjű állatban (előnyösen egy nőnemű emberben) a mellrák megelőzésére. Az eljárás során az állatnak egy anti-ösztrogén gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, és egyidejűleg beadjuk egy nemi szteroidhormon enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, ahol az anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort, valamint azok dózistartományát úgy választjuk ki, hogy minimális anyagi kölcsönhatás lépjen fel a másik gyógyszer felszívódásával, eloszlásával, metabolizmusával és kiválasztásával (ADME).

A találmány egy további aspektusa egy eljárás egy mellrákban szenvedő beteg kezelésének optimalizálására, vagy egy ilyen rák kialakulásához magas kockázati tényezőkkel rendelkező állat rákmegelőző programjának optimalizálására. Az eljárás során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket és az így azonosított anti-ösztrogén terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk az ADME jellemzőket a betegben az anti-ösztrogénre;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket és az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományait;

meghatározzuk egy így azonosított enzim-inhibitor ADME-jellemzőinek vonatkozó aspektusait;

kiválasztjuk az anti-ösztrogént és egy enzim-inhibítort, valamint mindegyikre a dózistartományokat úgy, hogy minimális anyagi kölcsönhatás lépjen fel a két gyógyszer között az ADME-jellemzők tekintetében; és

egyszerre beadjuk a kiválasztott anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort a betegnek a megfelelő dózisban.

A találmány egy további aspektusa egy készlet, amely alkalmas egy kezelésre szoruló betegben a mellrák kezelésére vagy egy mellrák kialakulásának kockázatával rendelkező betegben a mellrák kialakulásának megakadályozására. A készlet tartalmaz egy anti-ösztrogén gyógyszert olyan dózisformában, hogy az anti-ösztrogén terápiásan hatásos mennyiségét és a nemi szteroidhormon enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét szolgáltassa, ahol a dózisformát és mindegyik gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy minimális anyagi kölcsönhatás lépjen fel a két gyógyszer között az ADME-jellemzők tekintetében.

A találmány egy másik további aspektusa egy gyógyszerészeti összetétel a mellrák kezelésére vagy megelőzésére. Az összetétel tartalmazza egy anti-ösztrogén gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét és egy nemi szteroidhormon enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, ahol mindegyik gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy a betegben minimális anyagi kölcsönhatás lépjen fel az egyik gyógyszer ADME-jellemzői és a másik gyógyszer ADME-jellemzői között.

A találmány további aspektusai a találmány részletes leírásából válnak nyilvánvalóvá.

Az ábra rövid leírása

Az 1. Ábra az emlősökben a szteroidok termelésében feltehetően szerepet játszó entitások néhány hatóhelyének sematikus diagramja.

A találmány részletes leírása és az előnyös megvalósulás

A találmány részben azon a felfedezésen alapszik, hogy hogyan tudunk azonosítani bizonyos hatásos kombinációs menetrendeket, illetve hogy hogyan tudjuk maximalizálni más, a rák, különösen a mellrák megelőzésére szolgáló kombinációs menetrendek hatásosságát azáltal, hogy kiküszöbölünk vagy minimalizálunk bizonyos gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat. A múltban széles körben elterjedt volt az a nézet, miszerint a mell- és a méhrák kezelhető bármely anti-ösztrogén és bármely más hormon, például egy androgén, egy progesztin, vagy egy, a nemi hormonoknak prekursoraiból a perifériás szövetekben egy nem-adrenális mechanizmussal történő szintézisében egy lépést katalizáló enzim együttes beadásával (lásd 5,550,107 USA Szabadalom Labrie-nek). Más szerek is alkalmazhatók. A véletlenszerű kombinációk nem valószínű, hogy alkalmas menetrendeket adnak „A találmány háttere” alatt megfogalmazott célok eléréséhez, és ennek megfelelően a terápiásan hatékony kombinációk és dózisok kifejlesztése nehezen megfoghatóan bizonyult. A Feltalálók szerint a mellrák megelőzése vagy kezelése egy betegben, akár hím-, akár nőnemű, lehetségessé válhat illetve optimalizálható, ha az anti-ösztrogén és az inhibitor (vagy más anyagok), amelyek részei a kombinációnak, között fellépő bizonyos kölcsönhatásokat figyelembe veszünk.

A mellrák „kezelése” a találmány szerinti kombinációs terápia alkalmazását jelenti a rák jelenlétének csökkentésére (pl. a tumor méretének csökkentésére), a rák továbbterjedésének megakadályozására (pl. az áttételek kialakulásának megelőzésére) vagy a rák stabilizálására.

A mellrák „megelőzése” a találmány szerinti kombinációs terápia alkalmazását jelenti a rákos állapot kialakulásának vagy kiújulásának megelőzésére egy olyan alanyban, aki ki van téve ennek az állapotnak, vagy magas kockázati tényezőkkel rendelkezik a betegség kialakulására.

A találmány egyik aspektusát úgy tekinthetjük, mint egy eljárást a mellrák kombinációs terápiájának azonosítására egy melegvérű állatban. Bár a találmány alkalmazható bármely melegvérű állatnál, amelynél mellrák kifejlődhet, leghasznosabb a humán női betegek esetében, mivel az esetek túlnyomó többségét humán női betegekben kezelik. Az eljárás során azonosítunk egy anti-ösztrogént és egy terápiásan hatásos dózist az anti-ösztrogénre, azaz egy olyan dózistartományt, amely rákellenes hatást mutat. Az anti-ösztrogén vonatkozó felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit meghatározzuk a betegben. Legalább egy más, tumorgátló hatással rendelkező, azaz a nemi szteroid bioszintézist gátló szert azonosítunk annak dózistartományával együtt. Meghatározzuk mindegyik szer kölcsönhatásának mértékét a másik szer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel, és a kombinációra kiválasztott két szer dózisát úgy állítjuk be, hogy a két szer terápiásan hatásos tumorelles hatását maximalizáljuk, míg a szerek egymás felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel történő anyagi kölcsönhatást minimalizáljuk. Előnyösen az anti-ösztrogént és a másik szert úgy választjuk ki, hogy egyik szer sem mutat kölcsönhatást a másik szer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási (ADME) jellemzőivel. A kombináció tartalmazhat ezen kívül egy androgént, egy progesztint, egy glükokortikoidot, vagy a növekedéshormon-kiválasztás, a prolaktin-kiválasztás vagy ACTH-kiválasztás inhibitorát, amelyet szintén úgy választunk ki, hogy az ADME-jellemzőkkel az anyagi kölcsönhatás minimális legyen.

Azzal kapcsolatban, hogy hogyan kell kivitelezni és alkalmazni a találmányt, hasznosnak tartjuk megtárgyalni a tumorgátló anyagokkal, azaz rákellenes hatást mutató anyagokkal történő mellrák-kezelés háttérében a tudomány mai állása szerint álló folyamatokat.

Sok mellrákos daganat ösztrogén-függő, azaz a tumor növekedését elősegíti az ösztrogén jelenléte, amely aktivál egy receptort, amely jelet küld a tumorsejteknek az osztódásra. Egy anti-ösztrogén jelenlétében a tumor nem növekszik olyan gyorsan, egyáltalán nem növekszik, vagy zsugorodik. Egy anti-ösztrogén egy olyan vegyület, amely képes az ösztrogén hormonok arra érzékeny szöveteken kifejtett biológiai hatásának teljes kifejeződését megakadályozni, pl. úgy, hogy sejtes szinten versenyez az ösztrogénnel az ösztrogén-receptoron, és blokkolja a receptort. Egy ilyen „anti-ösztrogén” egy olyan vegyület, amely blokkolja a célsejt ösztrogén-receptorát és ezért ösztrogén-receptor blokkolónak vagy ERB-nek nevezzük. A beteg szöveteiben azonban még mindig keletkezhet ösztrogén és ennek az ösztrogénnek egy része találhat receptorokat és így célba juttathatja a növekedési jelet. Ezért felmerül egy másik tumorgátló szer, pl. egy, az ösztrogén receptorba illő nemi szteroid termelését katalizáló enzim inhibitora alkalmazásának kérdése (lásd pl. 5,550,107 USA Szabadalom). Amint az előzőekben említettük, az általunk azonosított probléma abban áll, hogy az anti-ösztrogén és a másik szer kölcsönhatásba léphet egymás felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel, ezáltal az egyes szerek egyedi hatásossága a kombinációban hátrányosan módosul. A problémára általunk kínált megoldás egy hatásosságot megtartó nem-kölcsönható kombinációs (Non-interfering Combination that retains Effectiveness = NCE) összetétel.

Az 1. Ábra az emlősökben a szteroidok termelésében feltehetően szerepet játszó entitások néhány hatóhelyének sematikus diagramja.

Az 1. ábrán az alábbi rövidítéseket alkalmazzuk:

ER:	ösztrogén-receptor
AR:	androgén-receptor
PR:	progeszteron-receptor
GR:	glükokortikoid-receptor
DHEAS:	dehidro-epiandroszteron-szulfát

DHEA:	dehidro-epiandroszteron
DELTA.5-diol:	androszt-5-én-3 β ,17 β -diol
DELTA.4-dion:	androsztén-dion
E:	ösztrogén
E1:	ösztroon
E2:	17 β -ösztradiol
T:	tesztoszteron
DHT:	dihidro-tesztoszteron
E2 S:	E2-szulfát
E1 S:	E1-szulfát
(1) LHRH-A:	luteinizáló hormont kibocsátó hormon agonista vagy antagonist
(2) ANTI-E:	anti-ösztrogén
(3) AND:	androgén
(4) PROG:	progesztin
(5) 17 β -HSD:	a 17 β -ösztradiol-szteroid-dehidrogenáz vagy a 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz inhibitora
(6) ARO:	az aromatáz aktivitás inhibitora
(7) 3 β -HSD:	a 3 β -hidroxiszteroid, .DELTA.5-.DELTA.4-izomeráz inhibitora
(8) INH:	az adrenális szteroidgenézis inhibitora
(9) IPRL:	a prolaktin kiválasztás inhibitora
(10) IGH:	a növekedési hormon kiválasztás inhibitora
(11) IACTH:	az ACTH kiválasztás inhibitora
(12) NCE:	hatásosságot megtartó nem-kölcsönható kombináció (Non-interfering Combination that retains Effectiveness = NCE)
(13) LTED:	hosszú távú ösztrogén-megvonás

Az 1. Ábrára hivatkozva a jelzett receptorok mellett álló „+” és „-” jelek azt jelölik, hogy az adott receptor aktiválása segíti vagy gátolja a tumor

növekedését. Amint az 1. Ábrából látható, az ösztrogén receptor aktiválása stimulálja a tumornövekedést, ezért meg kell akadályozni. Azonban fontos, hogy ugyanakkor aktiváljuk a többi receptort, amelyek aktiválása gátolhatja a tumor növekedését, pl. az androgén-receptort, a progeszteron-receptort és a glükokortikoid-receptort.

Ösztrogén egy sor útvonalon keletkezhet, melyek valamennyien a hipofízis befolyása alatt állnak. (1) a luteinizáló hormon (LH) stimulálja a petefészkeket, hogy E2-t bocsássanak ki, amely azután az aromatáz segítségével ösztrogénné metabolizálódik; (2) az LH stimulálja a petefészkeket, hogy DELTA-4-diont bocsássanak ki, amely azután E1-gyé és tovább ösztrogénné metabolizálódik; (3) adrenokortikotróp hormon (ACTH) bocsátódik ki, amely stimulálja a mellékveséket, hogy DHEAS-t termeljenek, amely ösztrogénné metabolizálódhat; (4) a prolaktin termelés stimulálhatja a mellékveséket, hogy DHEAS-t, majd tovább ösztrogént termeljenek. Amint látható, különböző útvonalak léteznek az ösztrogén blokkolására, hogy minimalizáljuk az ösztrogén receptor számára elérhető ösztrogén mennyiségét.

Az ösztrogén receptor aktiválásának gátlására az egyik lehetséges módszer egy hatásos és megfelelően kiválasztott anti-ösztrogén vegyülettel történő kezelés, amely alkalmas arra, hogy helyet kapjon egy NCE-menetrendben, és amelynek affinitása a receptor kötőhelyéhez olyan, hogy hozzákötődik a kötőhelyhez, és megakadályozza az ösztrogén kapcsolódását és a kötőhely ezáltal történő aktiválását. Hasznos lehet olyan anti-ösztrogéneket választani, amelyek tiszta antagonisták, és így nem rendelkeznek agonista aktivitással, de csak akkor, ha a szelektivitás mellett megmaradnak az NCE-menetrend használatának előnyei is. Különben a tisztaságot és az ösztrogén-agonista aktivitás viszonylagos hiányát túlszárnyalhatják az egyidejűleg adott egy vagy több gyógyszer más tényezői, mint az ADME-jellemzőkben vagy endokrin jellemzőkben történő változás, amelyeket e későbbiekben tárgyalunk. Az anti-ösztrogénekre szolgáló példákat a későbbiekben részletesen tárgyaljuk.

Mivel különösen nehéz valamennyi receptor-kötőhely blokkolása, kívánatos, hogy egyidejűleg csökkentsük az ösztrogén receptor aktiválására rendelkezésre álló ösztrogén koncentrációját is, azaz csökkentsük a petefészekhormonok kiválasztását. Ezért kívánatos, hogy gátoljuk a petefészek ösztrogéntermelését. A menopauza utáni szakaszban lévő nők esetében a petefészek működése hatásosan abbamarad, és általában nincs szükség petefészek-gátló terápiára, mint olyanra. Mindazonáltal a menopauza előtti nőknél hasznos lehet a petefészek működésének elnyomása vagy kémiai, vagy sebészeti módszerrel. Kémiaileg ez a „luteinizáló hormon kibocsátó hormon” („LHRH”, GnRH-ként, azaz ivarmirigy kibocsátó hormonnaként is említik) egy megfelelő agonistája vagy antagonistája beadásával valósítható meg, mint a későbbiekben tárgyalt vegyületek. Sebészetileg a fenti cél a petefészek eltávolításával valósítható meg. A találmány valamennyi vonatkozása különösen hasznos posztmenopauzális nőknél.

Amint az 1. Ábra sémájából kitűnik, a mellékvesék által kibocsátott számos nemi hormon prekuzora egy sor nem-adrenális biológiai útvonalon átalakítható ösztrogénné a perifériás szövetekben. Az így előállított hormon-prekursorok közé tartoznak a 17β -ösztradiol és az androszt-5-én- $3\beta,17\beta$ -diol. Ezért igen kívánatos, hogy a beadandó összetétel tartalmazzon egy olyan inhibitor, amely a nemi szteroidoknak ilyen prekursorokból történő szintézisében valamely lépést katalizáló enzimet gátolja. Ilyen enzimek például többek között a 17β -ösztradiol-dehidrogenáz vagy a 17β -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz. Egy ilyen inhibitor lezárja az 1. Ábrán 5-ös számmal és „ 17β -HSD” jelöléssel jelölt függőlegesen vázolt szintetikus útvonalat. Így az ösztrogén mindkét fő formájának 1. Ábrán szereplő szintézise lényegében gátolva van. A további nemi szteroidok keletkezésének inhibitorait, mint pl. a 3β -hidroxi-szteroid vagy az aromatáz aktivitás inhibitorait előnyösen szintén tartalmazza a kezelés, hogy lezárjuk a két vízszintes, 6-os és 7-es számú, „ARO” és „ 3β -HSD” jelzésű szintetikus útvonalakat. Az aromatáz egy olyan

enzim, amely elősegíti az A gyűrű aromatizálódását az alapvető szteroid szerkezetben.

Az 1. Ábrából kitűnik, hogy egy aromataz-inhibitor alkalmazásakor csökken az ösztrogénszint, míg az androgénszintek potenciálisan változatlanok maradnak, vagy akár növekednek is (az androgén prekursorok nem alakulnak át a megfelelő ösztrogénekké, ezért androgénekként maradnak elérhetőek). Ellentétben azzal a helyzettel amikor az androgén-kiválasztás szintén gátolt, egy aromataz-inhibitor alkalmazása (egy anti-ösztrogén mellett) azzal a további előnnyel is jár, hogy potenciálisan egyszerűsíti az adagolási menetrendet, mivel nincs szükség külső androgének beadására. Akkor, amikor egy anti-ösztrogénnek egy megfelelő enzim-inhibitorral való kombinálását választjuk a nemkívánatos ADME kölcsönhatások minimalizálására, optimális összetételt érhetünk el.

Összegezve, egy állatban a mellrák kombinációs kezelésének kiválasztására szolgáló eljárás során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és az így azonosított anti-ösztrogének hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk az anti-ösztrogén felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit az állatra;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszert; valamint az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk az így azonosított enzim-inhibitor felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit az állatra;

kiválasztjuk mindegyik gyógyszert és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer hatékony terápiás hatást fejtsen ki, de minimális kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel.

A mellrák kombinációs kezelése kiválasztási módjának felfedezése során a találmány egy másik vonatkozása is nyilvánvalóvá vált. A találmánynak ez a vonatkozása egy, a mellrák kezelésére szolgáló módszer. A módszer különösen csökkent hormonkiválasztású nőbetegeknél hasznos,

azaz posztmenopauzás nőknél, sebészeti petefészek-eltávolításon átment nőknél, vagy olyan nőknél, akik petefészek-működése gyógyszeresen gátolt. A módszer során egy anti-ösztrogén szer terápiásan hatásos mennyiségét, valamint legalább egy más, tumorgátló hatással rendelkező szer terápiásan hatásos mennyiségét egyidejűleg adjuk be, melynek során a szereket és a dózistartományokat úgy választjuk ki, hogy minimális anyagi kölcsönhatás lépjen fel az egyik szer és a másik szer ADME-jellemzői között. Előnyösen a másik szer egy nemi szteroid enzimgátló szer. Közelebbről a másik szer egy aromatáz-gátló szer.

Amint e két első szer kombinációját meghatározzuk, más szereket is hozzávehetünk a kombinációhoz, az ADME-jellemzők elemzését alkalmazva, amint azt a fentiekben leírtuk.

A kezelési módszerben alkalmazható más szereket közé tartozhat egy androgén, egy progesztin, vagy egy glükokortikoid, amely beleillik a megfelelő receptorba, hogy elősegítse a rák növekedésének gátlását. A további szereket a növekedési hormon kiválasztásának inhibitorai, a prolaktin-kiválasztás inhibitorai, valamint az adrenokortikotróp hormon (ACTH) kiválasztásának inhibitorai. Az utóbbi hatására az ACTH nem éri el a mellékveséket, így azokban nem történik meg az olyan vegyületek szintézise, mint a DHEAS, amely az ösztrogén-szintézis egyik prekursora. Másrészt az olyan inhibitorok, amelyek a mellékvesékben szintetikus útvonalakat zárnak le, ugyanezt eredményezik. Ha a mellékvesék kiválasztását gátoljuk vagy leállítjuk, az esszenciális glükokortikoidokat vissza kell pótolnunk a terápia részeként. Azonban valamennyi ilyen visszapótlásnál figyelembe kell venni, hogy együttvéve milyen hatással van egy NCE-menetre, azaz egy olyan optimalizált kombinációra, amely minimalizálja a nemkívánatos kölcsönhatásokat az egyes alkotórészek ADME-jellemzői között. A kezelés optimalizálásának vagy a mellrák kezelésének módszere legalább két szert alkalmaz, és többet is tartalmazhat.

A találmány egy másik vonatkozásában, azaz a mellrák kezelésénél egy olyan nőbetegben, akinek a petefészek-működése leállt (természetes úton,

menopauza során, vagy sebészeti illetve más módon), a módszer során a nőbetegnek egy megfelelően kiválasztott anti-ösztrogén terápiásan hatásos mennyiségét és egy másik szert (azaz egy olyan szer, amely gátol egy, a nemi szteroid-szintézisben résztvevő enzimet) adunk be, így egy NCE-menetrendet alakítunk ki. Az anti-ösztrogén és egy enzim-inhibitor már említett példáján kívül a kezelésben legalább egy további vegyületet alkalmazhatunk, amely lehet egy androgén, egy progesztin, egy glükokortikoid, egy prolaktin-kiválasztás-inhibitor, egy növekedési hormon-inhibitor, vagy egy ACTH-kiválasztás-inhibitor. Az ilyen vegyületek keverékei szintén hasznosak.

Egy NCE-menetrendhez a gyógyszerjelöltek kiválasztása és az összetevők kezelési menetrendben alkalmazandó szintjének meghatározása során meghatározzuk az egyik komponensnek a másik ADME-jellemzőire gyakorolt hatását, és esetlegesen az endokrin profilját. A jelölteket kiértékeljük és kiválasztjuk az 1. táblázatban bemutatott sorrendnek megfelelően, amelynek során a kisebb szám és kisebb kölcsönhatási szint az előnyös.

Annak célja, hogy kiértékeljük minden egyes gyógyszernek a másik ADME-jellemzőire és esetlegesen endokrin profiljára gyakorolt hatását az, hogy elkerüljük az anyagi kölcsönhatást a két gyógyszer között. Az anyagi kölcsönhatás kifejezés azt jelenti, hogy az egyik gyógyszer a másik ADME-jellemzőivel vagy endokrin profiljával elegendő kölcsönhatásba lép ahhoz, hogy mérhetően csökkentse a másik gyógyszer hatékonyságát és/vagy mérhetően növelje a másik gyógyszer toxicitását. Az anyagi kölcsönhatást elkerülhetjük a későbbi tárgyalásban leírt elemzést követve. Az elemzés során annak részeként vizsgáljuk az endokrin profilt. Ez előnyös, de nem kizáróan szükséges. Mi több, kíváncsi lehet, hogy figyelembe vegyük egy menetrendben kombinálni kívánt molekulák kémiai szerkezetében fennálló hasonlóságokat és különbségeket, valamint a menetrend alapjául szolgáló farmakokinetikai paramétereket (többek között a maximális plazmaszint elérésének ideje, az abszorpció/eloszlási/eliminációs félélettartamokat, a szervi kiürülés útvonalait és mértékét, az egyensúlyi állapot kialakulásának idejét). Az abszorpció idevágó vonatkozásai közé tartoznak olyan tényezők,

mint a felszívódási útvonal (pl. szájon át történő), az időzítés hatása, és az étel-miszer-típusok vagy kalória-felvétel, amely a plazmaszinteket befolyásolhatja. Az eloszlás idevágó vonatkozásai közé tartoznak olyan tényezők, mint a plazma fehérjekötésének mértéke és jellemzői, míg a kiválasztás idevágó vonatkozásai közé tartoznak a kiürítés elsődleges útvonalala(i) és a májon belüli keringés jelenléte vagy hiánya. A metabolizmus idevágó vonatkozásai közé tartoznak olyan tényezők, mint a metabolizmusban vagy kiürülésben résztvevő elsődleges enzimek, az, hogy az egyik gyógyszert metabolizáló enzimeket indukálja-e a másik gyógyszer és milyen dózistartományban, más enzimindukálók hatása, az, hogy egy metabolit aktív-e és milyen relatív koncentrációban, és jelentős pre-szisztémás metabolizmus jelenléte. Az endokrin hatás idevágó vonatkozásai közé tartoznak olyan tényezők, mint az elsődleges endokrin mechanizmus, az, hogy fellép-e visszacsatolási mechanizmus vagy gátlás, és hogy operatív-e az elsődleges endokrin mechanizmus irányfüggő gátlása. A további figyelembe veendő tényezők közé tartozik a szervek (pl. máj vagy vese) működési zavarának hatása az ADME-paraméterekre, demográfiai tényezők (pl. faj, nem, kor), genetikai tényezők, mint az egyszeres nukleotid-polimorfizmusok vagy haplotípusok, vagy az allél illetve kromoszómás profilírozás. A további tényezők a tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt ismeretesek.

Amint a II. Táblázat mutatja, a lehetséges kölcsönhatásoknak öt kategóriája van, beleértve a felszívódással, az eloszlással, a metabolizmussal, a kiválasztással, és az endokrin működéssel fennálló kölcsönhatásokat. A kölcsönhatások felléphetnek egyesével vagy kombinációban. A tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt nyilvánvaló, hogy az alábbiak a kölcsönhatások lehetséges kombinációinak számát jelentik:

I. Táblázat

A kölcsönhatások különböző kombinációinak száma

A kölcsönhatási kategóriák	A különböző kombinációk
----------------------------	-------------------------

száma	száma
0	1
1	5
2	10
3	10
4	5
5	1

A II. Táblázatban a lehetséges kölcsönhatási kategóriák részletesebb leírása található meg. A II. Táblázatban egy gyógyszert egy, a menetrendben szereplő másik gyógyszerjelölthöz viszonyítva vizsgálunk. Ez egy „elsőrendű” besorolási eljárás. A kisebb rangot jelező kisebb számok általában előnyösebbek a nagyobb számoknál, mivel a kisebb szám kisebb számú kölcsönhatási kategóriát jelent, anélkül azonban, hogy bármely kategóriában meghatároznánk a kölcsönhatás mértékét.

II. Táblázat

A kölcsönhatások kombinációi

A pozitív kategóriák száma	Azonosító betű	Kölcsönhatás a felszívódással	Kölcsönhatás az eloszlással	Kölcsönhatás a metabolizmussal	Kölcsönhatás a kiválasztással	Kölcsönhatás az endokrin hatással	Relatív besorolás
0	A	nincs	nincs	nincs	nincs	nincs	1
1	A	van	nincs	nincs	nincs	nincs	2
1	B	nincs	van	nincs	nincs	nincs	2
1	C	nincs	nincs	van	nincs	nincs	2
1	D	nincs	nincs	nincs	van	nincs	2
1	E	nincs	nincs	nincs	nincs	van	2
2	A	van	van	nincs	nincs	nincs	3
2	B	van	nincs	van	nincs	nincs	3
2	C	van	nincs	nincs	van	nincs	3
2	D	van	nincs	nincs	nincs	van	3
2	E	nincs	van	van	nincs	nincs	3
2	F	nincs	van	nincs	van	nincs	3
2	G	nincs	van	nincs	nincs	van	3
2	H	nincs	nincs	van	van	nincs	3
2	I	nincs	nincs	van	nincs	van	3

2	J	nincs	nincs	nincs	van	van	3
3	A	nincs	nincs	van	van	van	4
3	B	nincs	van	nincs	van	van	4
3	C	nincs	van	van	nincs	van	4
3	D	nincs	van	van	van	nincs	4
3	E	van	nincs	nincs	van	van	4
3	F	van	nincs	van	nincs	van	4
3	G	van	nincs	van	van	nincs	4
3	H	van	van	nincs	nincs	van	4
3	I	van	van	nincs	van	nincs	4
3	J	van	van	van	nincs	nincs	4
4	A	van	van	van	van	nincs	5
4	B	van	van	van	nincs	van	5
4	C	van	van	nincs	van	van	5
4	D	van	van	van	nincs	van	5
4	E	van	van	van	van	nincs	5
5	A	van	van	van	van	van	6

Az 1-es relatív besorolás jellemzői előnyösek egy egyedi gyógyszerre, amelyet kombinációban kívánunk alkalmazni: Nincs kölcsönhatás a másik gyógyszer fontos jellemzőivel. Ennek megfelelően ez egy esélyes jelölt molekula egy NCE-menetrend tagjaként történő alkalmazásra. Egy 6-os besorolású gyógyszer, amely valamennyi kategóriában kölcsönhatásba lép a másik gyógyszerrel, nem megfelelő jelölt egy NCE-menetrend tagjaként való alkalmazás szempontjából.

A besorolási eljárást valamennyi jelölt gyógyszer esetében elvégezzük. Két olyan gyógyszer esetében, amelyek elsőrendű relatív besorolása megegyezik (2,3,4 vagy 5), másodrendű besorolási folyamatra lehet szükség.

Például tekintsük a III. Táblázatban található öt lehetőséget, amelyekben a pozitív kategóriák száma 1 (valamennyi kategóriát szintén betűvel jelöljük, A-tól E-ig, a kategórián belüli összehasonlítás céljából).

III. Táblázat

Példa: Egy pozitív interferenciát mutató kategória

A pozitív kategóriák száma	Kölcsönhatás a felszívódással	Kölcsönhatás az eloszlással	Kölcsönhatás a metabolizmussal	Kölcsönhatás a kiválasztással	Kölcsönhatás az endokrin hatással	Relatív besorolás
----------------------------	-------------------------------	-----------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	-------------------

1-A	van	nincs	nincs	nincs	nincs	2
1-B	nincs	van	nincs	nincs	nincs	2
1-C	nincs	nincs	van	nincs	nincs	2
1-D	nincs	nincs	nincs	van	nincs	2
1-E	nincs	nincs	nincs	nincs	van	2

Valamennyi esetben fennáll kölcsönhatás az öt kategória egyikével. Az 1-A kategóriában fennálló kölcsönhatás csökkent tumorellenes hatáshoz vezethet, amely esetleg nem teljesen korrigálható, még akkor sem, ha a kérdéses gyógyszert magasabb koncentrációban adjuk be, mivel az egyik gyógyszer nem szívódik fel a másik gyógyszer anyagi kölcsönhatása miatt. Az 1-B kategória összekapcsolható az alacsonyabb vagy magasabb biológiai hozzáférhetőséghez (a testben fellépő nem egyenletes eloszlás következtében), és ezért magasabb vagy alacsonyabb költséggel, amely a gyógyszerészeti hatás eléréséhez szükséges. Azt, hogy alacsonyabb, vagy magasabb-e ez a költség, megfelelő pontossággal kell meghatározni vagy megbecsülni. Az 1-B kategória, az eloszlással fellépő kölcsönhatást legjobban a hatóanyag, vagy a hatóanyag aktív metabolitja(i) plazmában vagy szövetekben mért szintjével jellemezhető. Az 1-C kategóriában, ha a metabolizmus felgyorsul, az 1-C hasonló az 1-A-hoz (kevesebb kiindulási gyógyszer van jelen), míg ha a metabolizmus lassul, az 1-C a következő 1-D kategóriához hasonlít jobban. Ha azonban a metabolit az aktív hely, a felgyorsult metabolizmus inkább ahhoz hasonlít, az 1-D kategóriában leírthoz. Az 1-D kategóriát jellemzően magasabb biológiai hozzáférhetőség jellemzi (azaz kevesebb gyógyszer választódik ki, azaz több marad a rendszerben), és ennek következtében potenciálisan lehetséges kevesebb gyógyszer beadásával ugyanazt a hatást elérni. Az 1-E kategória, az endokrin hatással mutatott kölcsönhatás hasonló lehet az 1-A, 1-B vagy 1-C kategóriához, ahol az 1-C esetében az aktív hely metabolizmusa felgyorsult.

Általánosságban, a cél az, hogy abba a kategóriába tartozó gyógyszert válasszuk ki, amely a legkisebb gyógyszer mennyiség beadásával (és ezáltal legkevesebb költség felhasználásával) éri el az adott terápiás hatást. Egy

kategóriában mutatott hatás nem mindig jelzi a hatás nagyságrendjét az adott kategórián belül, és ahol lehetséges, szükséges a mennyiségi meghatározás.

IV. Táblázat

Példa: Két pozitív kölcsönhatás kategóriái

A pozitív kategóriák száma	Kölcsönhatás a felszívódással	Kölcsönhatás az eloszlással	Kölcsönhatás a metabolizmussal	Kölcsönhatás a kiválasztással	Kölcsönhatás az endokrin hatással	Relatív besorolás
2-A	van	van	nincs	nincs	nincs	3
2-B	van	nincs	van	nincs	nincs	3
2-C	van	nincs	nincs	van	nincs	3
2-D	van	nincs	nincs	nincs	van	3
2-E	nincs	van	van	nincs	nincs	3
2-F	nincs	van	nincs	van	nincs	3
2-G	nincs	van	nincs	nincs	van	3
2-H	nincs	nincs	van	van	nincs	3
2-I	nincs	nincs	van	nincs	van	3
2-J	nincs	nincs	nincs	van	van	3

Ahol egy gyógyszer két kategóriára van hatással, az elemzés bonyolultabbá válik. Ezekben a helyzetekben a kölcsönhatások lehetnek additívak, szinergisztikusak vagy antagonisztikusak. Például a 2-A kategóriában a csökkent felszívódás és a csökkent eloszlás nemkívánatosan additív vagy szinergisztikus lehet (azaz sokkal kevesebb gyógyszer éri el a megcélzott helyeket). lehetséges azonban, hogy egy az eloszlásban okozott változás ellensúlyoz egy csökkenést a felszívódásban. A 2-B és 2-C kategóriákban a csökkent felszívódást esetleg ellensúlyozza a metabolizmussal vagy a kiválasztással való kölcsönhatás. A 2-D kategóriában a hatások legvalószínűbben nemkívánatosan additívak vagy szinergisztikusak (alacsonyabb felszívódás és kisebb endokrin hatás „hozzáad” a jótékony hatás csökkentéséhez). A 2-E és 2-F kategóriákban a hatások kiolthatják egymást, habár egy változás az eloszlásban hozzáadódhat a metabolizmussal adott kölcsönhatáshoz bizonyos körülmények között. A 2-G kategóriánál a kölcsönhatás ellentétes lehet, vagy additívan illetve szinergisztikusan csökkentheti a gyógyszer hatását, míg a 2-H kategóriában egy additív vagy szinergisztikus hatás növelheti a gyógyszer hatását. A 2-I és 2-J

kategóriákban a hatások kiolthatják egymást. A bonyolultság a találmány lényeges természetét hangsúlyozza, a gyógyszer-kombinációk legjobb kiválasztására.

Ha „Kölcsönhatások kombinációja” elnevezésű II. Táblázatban található valamennyi kategóriát egy számmal és egy betűvel jelölünk, a kölcsönhatások valamennyi kombinációjához hozzárendelhetünk egy valószínű összes kölcsönhatási értéket, ahol a kölcsönhatások kombinációjának összességében növelő vagy pozitív hatása (POS) illetve csökkentő vagy negatív hatása (NEG) van a kölcsönhatás alanyaként szereplő gyógyszer farmakológiai aktivitására. Amint azonban megjegyeztük, a farmakológiai aktivitás változásaival együtt járhatnak a toxikológiai hatás változásai. Lehetséges, hogy egy kölcsönhatás ellentétesen hat, azaz antagonizálja (ANT) egy másik kölcsönhatás hatását, és így az eredő POS vagy NEG hatás megjósolása bonyolultabbá válik beható és kvantitatív, mindkét szerre önmagában és kombinációban kiterjedő ADME-elemzés nélkül. Lásd az V. Táblázatot.

V. Táblázat

A kölcsönhatások kombinációjának valószínű hatása egy kiválasztott gyógyszerre

A kategória jelölése	A kölcsönhatások kombinációjának valószínű hatása
0-A	NINCS
1-A	NEG
1-B	POS/NEG
1-C	POS/NEG
1-D	POS
1-E	NEG
2-A	ANT/NEG
2-B	ANT/NEG

2-C	ANT
2-D	NEG
2-E	POS/ANT/NEG
2-F	POS/ANT
2-G	ANT/NEG
2-H	POS/ANT
2-I	ANT/NEG
2-J	ANT
3-A	ANT
3-B	ANT
3-C	ANT
3-D	ANT
3-E	ANT
3-F	ANT/NEG
3-G	ANT
3-H	NEG/ANT
3-I	ANT
3-J	ANT/NEG
4-A	ANT
4-B	ANT
4-C	ANT
4-D	ANT
4-E	ANT
5-A	ANT

Amíg a fenti táblázatban jellemzett pozitív, negatív és antagonisztikus kölcsönhatások kvalitatívan pontosak, lehetséges, hogy egy kölcsönhatás annyira dominál az eredő biológiai hatásban, hogy a lehetséges antagonizmust nehéz bizonyítani kizárólag kvalitatív alapon. Ahogyan jeleztük, az is lehetséges, hogy egy 1-es vagy 2-es kategóriájú gyógyszer eredő

kölcsönhatási effektusa nagyobb, mint egy 3-as, 4-es vagy akár 5-ös kategóriájú gyógyszeré, még ha az utóbbi kategóriák nagyobb „számú” kölcsönhatással is rendelkeznek. Ebben a helyzetben a kölcsönhatás eredő nagyságrendje és iránya a fontosabb, mint a kölcsönhatások száma. Ezen kölcsönhatások komplexitása, valamint a lehetségesen kölcsönható faktorok száma is hangsúlyozza a mellrák korábbi kombinációs terápiákkal történő kezelésének hiányosságait.

Ha egy vagy több gyógyszert alávetünk egy vagy több, a fentiekben vázolt gyógyszer-gyógyszer analízisnek, az NCE-menetrendbe felvenni kívánt újabb gyógyszert hasonlóan elemezhetjük. Ekkor az egyik gyógyszer viszonylagos hasznát, amelyet az NCE-menetrendi elemzés keretében kapunk meg, összehasonlíthatjuk a második gyógyszerével, amelyet ugyanezen elemző eljárással nyerünk. Ekkor elvégezhetjük a relatív kockázat megbecslését, a relatív hatékonyság felmérését, valamint a relatív anyagi költségek megbecslését, és kiválaszthatjuk a legmegfelelőbb kombináció(ka)t.

A bármely két gyógyszer között fellépő ADME és endokrin kölcsönhatásokat az irodalomban vagy adatbázisokban található adatok tanulmányozása alapján határozhatjuk meg, illetve empirikus módszerekkel, azaz *in vivo* vagy *in vitro* kísérletekkel.

Az ADME-kölcsönhatások meghatározásánál alkalmazható eszközök közé tartozik a farmakokinetikai és/vagy farmakodinamikai analízis állatokban vagy emberben vér-, plazma-, szövet- vagy tumorminták standard, egy- vagy többkompartmentes farmakokinetikai vizsgálatával. Az *in vivo* módszerek magyarázata megtalálható a standard szövegekben.

A tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt nyilvánvaló, hogy az ösztrogének (és néha a gyógyszer(ek)) plazmaszintje csak közelítés a relatív hatékonyság és a relatív biztonságosság megítélésénél.

Amikor a kvalitatív és kvantitatív adatok rendelkezésre állnak a szóban forgó kombinációra, a dózisokat úgy igazítjuk egymáshoz, hogy az egyes szerek közötti kölcsönhatást elkerüljük vagy minimalizáljuk.

Egy gyakorlati példaként az NCE-algoritmus alkalmazásának bemutatására bemutatjuk egy anti-ösztrogén és egy aromatáz-inhibitor kombinációjának alkalmazását előrehaladott posztmenopauzás mellrák elsővonalbeli kezelésére. Mivel ezek a betegek már túl vannak a menopauzán, azaz petefészekműködésük csökkent, egy LH-RH agonista kombinációja nem adna további előnyt e kombinációhoz. Santen et al. (Yue, W., Berstein, L., Wang, J.P., Santen, R.J., Long term estrogen deprivation (LTED) enhances aromatase activity in breast cancer cells. Proceedings, 91st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Volume 41, Abstract 2376, 2000) közelmúltban megjelent munkája, amely ösztrogén-érzékeny MCF-7 mellráksejteket ösztrogén-mentes tápoldatban tenyésztő modellt alkalmaz, rámutat, hogy ezek a sejtek növekedése kezdetben megáll, de később összehasonlítható növekedési rátát mutat az ösztrogént tartalmazó tápoldatban tartott sejtekhez viszonyítva. Ez a modell a klinikailag alkalmazott anti-ösztrogének növekedésgátló hatását utánozza, és azt sugallja, hogy az ösztrogénelvonást elszenvedő sejtek megőrzik ösztrogén-felhasználó képességüket, de kisebb mennyiségű ösztrogénre van szükségük a szaporodáshoz. Mivel a szerzők vizsgálatait szerint az LTED sejtekben az aromatáz-aktivitás 3-4-szer magasabb, mint a „vad” típusú MCF-7 sejtekben, arra a következésre jutottak, hogy az LTED felszabályozza az aromatázt. A megemelkedett aromatáz-aktivitás így részben felelős lehet a mellrák-sejtek alacsony ösztrogéntartalmú környezethez való hozzászokásához.

Ezért a javasolt kombináció, amely egy az ösztrogén receptor funkciót blokkoló anti-ösztrogént és a tumor aromatáz-aktivitását csökkentő inhibitor kombinációja, preklinikailag alátámasztott. A legmegfelelőbb gyógyszer-kombináció kiválasztásához hamar rá kell jönnünk, hogy jelenleg két, klinikailag hozzáférhető anti-ösztrogén létezik, a tamoxifen és a toremifene, valamint négy aromatáz-inhibitor, köztük a letrozole. Mindkét gyógyszer-osztály további képviselői a klinikai vizsgálatok stádiumában vannak. E vegyületek kombinációjának kialakításával példát adhatunk az NCE-menetrend szerinti megközelítésre.

A tamoxifen méhre kifejtett agonisztikus hatását akkor figyelhetjük meg, ha egyedül vagy egy aromatáz-inhibitorral együtt adjuk be, ami arra utal, hogy a tamoxifen által kiváltott maradék agonista ösztrogén-jel mind mérhető, mind releváns, és nem szabályozható aromatáz-inhibitorok hozzáadásával: (Brodie, A., Lu, Q., Liu, Y., Long, B., Wang, J.P., Yue, W. Preclinical studies using the intratumoral aromatase model for postmenopausal breast cancer. *Oncology* (Hunting); 12(3 Suppl 5): 36-40, 1998). Ha a szóban forgó anti-ösztrogén a toremifenen lenne, a maradék agonista ösztrogén-jel a klinikailag alkalmazott dózisokban akár 40-szer is kisebb lehet, mint a tamoxifen esetében, amint azt Di Salle et al megmutatták (Di salle, E., Zaccheo, T., Ornati, G. et al. Antiestrogenic and antitumor properties of the new triphenethylene derivative toremifene in the rat. *Journal of Steroid Biochemistry*. 36: 203-206, 1990).

A tamoxifen és a letrozole az anti-ösztrogén és az aromatáz-inhibitor egy lehetséges kombinációja. Azt is megmutatták és publikálták azonban, hogy az ösztrogén elnyomást e kombináció nem fokozza, és ennek eredményeként a tamoxifen és a letrozole kombinációjának tumorelles hatása kisebbnek is bizonyult a vártnál (Ingle, J.N., Suman, V.J., Johnson, P.A., Krook, J.E., Mailliard, J.A., Wheeler, R.H., Loprinzi, C.L., Perez, E.A., Jordan, V.C., Dowsett, M. Evaluation of tamoxifen plus letrozole with assessment of pharmacokinetic interaction in postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. Jul, 5(7): 1642-9, 1999).

Továbbá, a tamoxifennel végzett kombinációs terápia alatt a letrozole plazmaszintje átlagosan 37%-kal csökkenhet a letrozole-lal egymagában végzett terápiával szemben, és ez a csökkenés a kombinációs terápia során hónapokon keresztül megmarad (Dowsett, M., Pfister, C., Johnston, S.R. et al. Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res*; 5(9): 2238-43, 1999). A tamoxifen és a letrozole több citokróm p450 izoenzimen osztozik, amelyekről kimutatták, hogy a tamoxifen indukálja őket (Nuwaysir, E., Dragan, Y.P., Jefcoate, C.R., et al. Effects of tamoxifen administration on the expression of xenobiotic metabolizing

enzymes in the rat liver. Cancer Res; 55:1780-89, 1995). A tamoxifennel végzett kombinációs terápia fokozott metabolizmushoz vezethet. Ez a kombináció nemkívánatos lenne a metabolizmusban történő kölcsönhatás miatt. Lehetséges, hogy a tamoxifennek ez a más gyógyszerrel mutatott nem várt kölcsönhatása befolyásolhatja más rákellenes szerek hatékonyságát.

A fenti példák azt is világossá teszik, hogy a lehetséges kölcsönhatásra vonatkozó információ nem szükségszerűen alapul újonnan kapott preklinikai vagy klinikai adatokon, de könnyen elérhető lehet már publikált hivatkozásokból. Szükséges azonban a találmány szerinti módszerek alkalmazása az ilyen adatok optimális kihasználásához. Az NCE-megközelítés részeként szándékosan gyűjtjük, átvizsgáljuk és alkalmazzuk a rendelkezésre álló adatokat a mellrákban szenvedő betegek kezelésének fejlesztése céljából.

Az NCE-menetrendhez a gyógyszer-komponensek kiválasztásához hasznos figyelembe venni és kiegyensúlyozni a bevonni szándékozott minden gyógyszer esetében a következő jellemzőket: fehérjekötés és a kötőanyagok koncentrációja vagy mennyisége, és a kötőanyagok aktivitása, ha van.

A találmány különböző vonatkozásaiban alkalmas hatóanyagok kiválasztásánál az alábbi kategóriákba tartozó jellemző szereket kell figyelembe venni.

Anti-ösztrogének

A találmány különböző vonatkozásaiban alkalmas anti-ösztrogének közé tartozik sok, a tudomány e területén jól ismert vegyület. Két előnyös vegyület a tamoxifen és a toremifene, e vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóival együtt. Jelenleg e vegyületeket Novaldex® néven az Astra Zeneca Pharmaceuticals, és Fareston® néven a Shire Pharmaceuticals hozza kereskedelmi forgalomba.

A tamoxifen kémiai neve (Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)-fenoxi]-N,N-dimetil-etánamin vagy 1-p-β-dimetilaminoetoxi-fenil-transz-1,2-difenilbut-1-én. (1. képlet)

A toremifene kémiai neve (Z)-2-[4-(4-klór-1,2-difenil-1-butenil)-fenoxi]-N,N-dimetil-etánamin. (2. képlet).

Más vegyületek megtalálhatók a Labrie nevére kiadott 5,550,107 USA Szabadalomban, amelyet hivatkozásként említünk. A jellemző alkalmas anti-ösztrogének közé tartoznak a szteroid és nem-szteorid anti-ösztrogének, mint az (1RS, 2RS)-4,4'-diacetoxi-5,5'-difluor-(1-etil-2-metilén)-di-m-fenilén—diacetát, amelyet a Biorex gyárt Acefluranol márkanéven; a 6 α -klór-16 α -metil-pregn-4-én-3,20-dion, amelyet az Eli Lilly & Co., Indianapolis, Ind. gyárt Clometherone márkanéven; a 6-klór-17-hidroxipregna-1,4,6-trién-3,20-dion, amelyet acetát sója formájában Delmadion Acetate néven forgalmaznak; a 17-hidroxi-6-metil-19-norpregna-4,6-dién-3,20-dion, amelyet a Theramex gyárt Lutenyl márkanéven; az 1-[2-[4-[1-(4-metoxifenil)-2-nitro-2-feniletetil)-fenoxi]-etil]-pirrolidin, amelyet citrát sója formájában Nitromifene Citrate néven a Parke-Davis Div. of Warner-Lambert Co., Morris Plains, NJ gyárt; szubsztituált aminoalkoxi-fenil-alkének, mint a tamoxifen citrát só a Stuart Pharmaceuticals-tól, Wilmington, Del. (lásd még a 637,389 számú belga szabadalmat, 1964. március); a 3,4-dihidro-2-(p-metoxifenil)-1-naftil-p-[2-(1-pirrolidinil)-etoxi]-fenilketont, amely a metánszulfonát só formájában kapható az Eli Lilly & Co.-tól Trioxifene Mesylate néven; az 1-[4'-(2-fenil)-bi-(3'-hidroxifenil)-2-fenil-but-1-én], amelyet a Klinge Pharma gyárt; a [6-hidroxi-2-(p-hidroxifenil)-benzo(b)-tien-3-il]-[2-(1-pirrolidinil)-etoxifenil]-keton, amelyet az Eli Lilly & Co. gyárt (LY 117018); a [6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo(b)-tien-3-il]-[4-(2-(1-piperidinil)-etoxi)-fenil]-metanon, amelyet a hidrogén-klorid só formájában az Eli Lilly & Co. gyárt (LY 156758); a mezo-3,4-bisz(3'-hidroxifenil)-hexán, valamint a dimetil-, dipropil- és 3'-acetoxi-fenil-analógok, amelyeket a 4,094,994 számú USA Szabadalom említ; valamint egy sor 1-fenil-alkán és -alkén, pl. (E)-3-ciklopentil-1-(4-hidroxifenil)-1-fenil-1-butén és a 2-ciklopentil-1-[4-hidroxi-vagy metoxifenil]-3-fenil-2-propen-1-ol és az FC-1157, amely a citrát só formájában kapható a Farnos Group, Ltd., Turku, Finland gyártmányaként (lásd még az EP 78,158 számú európai szabadalmi bejelentést). Előnyös olyan anti-ösztrogént alkalmazni, amely minimális részleges ösztrogén-agonizmust

mutat. A toremifene és a tamoxifen a bizonyos agonista aktivitást mutató vegyületek osztályából az előnyös vegyületek.

A további alkalmas anti-ösztrogének közé tartoznak az ösztradiol 7α -szubsztituált származékai (EP 0138504 számú Európai Szabadalom) és a hasonló alifás oldalláncot tartalmazó nem-szteorid vegyületek (4,732,912 számú USA Szabadalom), melyeket hivatkozásként említünk.

További alkalmas anti-ösztrogéneket találhatunk a PHARMAPROJECTS adatbázisban történő kereséssel. Például a 28929 PHARMAPROJECTS elérési szám (PAN) egy a Schering Plough által fejlesztés alatt álló anti-ösztrogénre utal.

A további vegyületek a következők:

PAN 24611

(3. képlet)

A kémiai név: 4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)-etoxi]-fenil]-7-pivaloiloxi-3-[4-pivaloiloxi-fenil]-2H-1-benzopirán (kódnév EM-800).

PAN 28952

Az SH-646, amely a Schering AG-ben áll fejlesztés alatt.

PAN 18136

(4. képlet)

A lasoxifene-t a Ligand fejlesztette ki. A kémiai név: 5,6,7,8-tetrahidro-6-fenil-5-(4-(2-(1-pirrolidinil)-etoxi)-fenil-(5R-cisz)-2-naftalanol, (S-(R^{*},R^{*}))-2,3-dihidroxi-butándioát.

PAN 25625

(5. képlet)

A 2-metoxi-ösztradiolt az EntreMed fejleszti.

PAN 25983

(6. képlet)

A LY-326391 jelű vegyületet az Eli Lilly-nél fejlesztették ki. A kémiai név: 2-(4-metoxifenil)-3-(4-(2-(1-piperidinil)-etoxi)-fenoxi)-benzo(b)tiofén-6-ol-hidroklorid.

PAN 13172

(7. képlet)

A-007 jelzés alatt a Dekk-Tec fejlesztette ki. Kémiai neve: 4,4'-dihidroxi-benzofenon-2,4-dinitrofenil-hidrazon.

PAN 28528

ERA 923 jelzéssel az American Home Products fejlesztett ki és a licencet a Ligand vásárolta meg.

PAN 15322

(8. képlet)

A Fluvestront-ot az Astra Zeneca fejlesztett ki. Kémiai neve: $7\alpha,17\beta$ -7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentil)-szulfinil]-nonil]-ösztro-1,3,5(10)-trién-3,17-diol.

Enzim-inhibitorok

A találmány szerinti hasznos nemi szteroid enzimeket gátló gyógyszerek közé tartozik számos, a tudomány e területén jól ismert vegyület.

E vegyületeket úgy tekinthetjük, mint a nemi szteroid bioszintézis inhibitorait, és e jelen leírásban nemi szteroid enzim-inhibitoroknak nevezzük őket. Az ilyen vegyületek gátolják a nemi szteroidok mellékvesei és/vagy petefészki eredetű, előnyösen mind petefészki, mind mellékvesei eredetű prekursor szteroidokból történő bioszintézisét. Hatásukat előnyösen a perifériás szövetekben fejtik ki, különösen a mellben és az endometriumban, és előnyösen gátolják az aromatáz-aktivitást. Ezek az utóbbi vegyületek az aromatáz-inhibitorok.

A nemi szteroid-bioszintézis inhibitorai közé tartoznak többek között a (1) 3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6-pipeiridin-dion, amelyet hétköznapi néven aminoglutetimidnek neveznek, amely a mellékvesei, de petefészkü és herei eredetű nemi szteroid-bioszintézis inhibitora, és amelyet a Ciba Pharmaceutical Co. Summit, NJ forgalmaz Cytadren márkaneven, és a (2) ketoconazole, a herében és a mellékvesében végbemenő nemi szteroid-bioszintézis egy hatékony inhibitora, amelyet a Janssen Pharmaceuticals, Piscataway, NJ forgalmaz Nizoral márkaneven. További inhibitorok többek között a 4-hidroxi-androsztén-dion és az FCE 34304. További példavegyületek többek között az atamestane, az exemestane, az anastrozole, a fadrozole, a finrozole, a letrozole, a vorozole és az YM511. E vegyületek az alábbiak:

atamestane (9. képlet): 1-metilandroszta-1,4-dién-3,17-dion

exemestane (10. képlet): 6-metilénandroszta-1,4-dién-3,17-dion

anastrozole (11. képlet): $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha'$ -tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-benzol-diacetonitril

fadrozole (12. képlet): 4-(5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,5-a]-piridin-5-il)-benzonitril-monohidroklorid

finrozole (13. képlet): 4-(3-(4-fluorfenil)-2-hidroxi-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propil)-benzonitril

letrozole (14. képlet): 4,4'-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilén)-bis-benzonitril

vorozole (15. képlet): 6-[(4-klórfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil]-1-metil-1H-benzotriazol

PAN 19816 (16. képlet): Az YM-511-et a Yamanouchi fejleszti. Kémiai neve: 4-[N-(4-brómbenzil)-N-4-cianofenil]-amino]-4H-1,2,4-triazol

Ha a mellékvesei nemi hormon-bioszintézis egy inhibitorát, pl. aminoglutetimidet adunk be, a kortizol-bioszintézis gátolt. Ennek megfelelően egy glükokortikoidot, pl. egy hidrokortizont előnyösen a normál glükokortikoid-aktivitás fenntartásához szükséges fiziológias mennyiségben adunk be. Szintetikus glükokortikoidokat, pl. dexamethasone-t szintén alkalmazhatunk.

A 3β -hidroxiszteroid- vagy Δ^5 - Δ^4 -izomeráz-aktivitás inhibitorai, mint pl. a Trilostane, Eposlane vagy 4-MA szintén alkalmasak. Más vegyületek, mint a 16-metilén-öszttron és a 16-metilén-öszttradiol, a 17β -öszttradiol-dehidrogenáz specifikus inhibitoraiként hatnak (Thomas et al., J. Biol. Chem. 258:11500-11504, 1983).

Androgének

Androgéneknek nevezzük azokat a hormonokat, amelyek más aktivitások mellett stimulálják a járulékos hím ivarszerveket és elősegítik a férfias nemi jelleg kialakulását. A találmány szerinti kezelési menetrendben alkalmazható androgén vegyületek közé számos, a tudomány e területén jól ismert vegyület tartozik.

A jellemzően alkalmas androgének közé tartozik a 6α -metil- 17α -acetoxi-progeszteron vagy medroxi-progeszteron-acetát, amelyet többek között az Upjohn és a Farmitalia Carlo Erba, S.p.A. forgalmaz, többek között a Provera és a Farlutal márkanevek, valamint az MPA rövidítés alatt.

A további alkalmas androgének között találjuk meg azokat a vegyületeket, amelyek szintetikus progesztinekként [lásd Labria et al. (Fertil. Steril. 31: 29-34, 1979)] és anabolikus szteroidokként (Raynaud and Ojasoo, Innovative Approaches in Drug Research. Elsevier Sc. Publishers, Amsterdam, pp. 42-72, 1986; Sandberg and Kirdoni, Pharmac. Ther. 36:263-307, 1988; és Vincens, Simard and De Lignieres, Les Androgenes. In: Pharmacologie Clinique, Base de Therapeutique, 2ieme edition, Expansion Scientifique (Paris), pp. 2139-2158, 1988; Lamb, Am. J. Sports Medicine 12, 31-38, 1984; Hilf, R. Anabolic-androgenic steroids and experimental tumors. In: (Kochachian, C.D., ed.), Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 43, Anabolic-Androgenic Steroids, Springer-Verlag, Berlin, pp. 725, 1976). Anabolikus szteroidok például a Calusterone ($7\beta,17\alpha$ -dimetil-tesztoszteron), a fluoxymeszteron (9α -fluor- 11β -hidroxi- 17α -metil-tesztoszteron), tesztoszteron- 17β -ciprionát, 17α -metiltesztoszteron, Pantestone (tesztoszteron-undekanoát),

.DELTA.1-tesztololakton és Andractim. Néhány androgén rendelkezik progesztin-aktivitással is.

Progesztinek

Progesztineknek nevezzük azokat a vegyületeket, amelyek a progeszteron által kiváltott változások közül néhányra vagy valamennyire hatással vannak. A jellemzően alkalmas progesztinek közé tartoznak többek között a 17,21-dimetil-19-nor-4,9-pregnadien-3,20-dion („R5020, promegestone”) a Roussel-UCLAF-tól; a cyproterone-acetát (Androcur) a Schering AG-től; a 6α -metil- 17α -acetoxi-progeszteron vagy medroxy-progeszteron-acetát (MPA) , amelyet többek között az Upjohn és a Farmitalia Carlo Erba gyárt; a Gestoden, amelyet a Schering forgalmaz; a magestrol-acetát (17α -acetoxi-6-metil-pregna-4,6-dien-3,20-dion), amelyet a Mead Johnson & Co., Evansville, Ind., forgalmaz Megace márkanéven. A további progesztinek közé tartoznak még a Levorgestrel, a Gestodene, a desogestrel, a 3-keto-desogestrel, a norethindrone, a norethisterone, a 13α -etil-17-hidroxi-18,19-dinor- 17β -pregna-4,9,11-trien-20-il-3-on (R2323), a demegestone, a norgestrienone, a gastrinone, maga a progeszteron, és más vegyületek, amelyek Raynaud és Ojasoo, J. Steroid Biochem. 25:811-833, 1986; Raynaud et al., J. Steroid Biochem. 12: 143.157, 1980; Reynaud, Ojasoo and Labrie, Steroid Hormones, Agonists and Antagonists, in: Mechanisms of Steroid Action (G.P. Lewis and M. Ginsburg eds), McMillan Press, London, pp. 145-158, (1981) alatt szerepelnek.

A prolaktin-kiválasztás inhibitorai

A prolaktin-kiválasztás inhibitorainak nevezzük azokat a vegyületeket, amelyek csökkentik a prolaktin fehérjehormon termelését a hipofízisben. Ilyen vegyület például a bromocriptine, amelyet a Novartis forgalmaz Parlodel márkanéven.

A növekedési hormon kiválasztásának inhibitorai

A növekedési hormon kiválasztásának inhibitorai azok a vegyületek, amelyek csökkentik a fehérje-jellegű növekedési hormon (amelyet szomatotropinnak is nevezünk) kiválasztását a hipofízisből. Ilyen vegyület például a szomatosztatin (kapható a Novartistól Sandostatin néven), a bromocriptine és az ocreotide.

Az ACTH-kiválasztás inhibitorai

Az ACTH-kiválasztás inhibitorainak nevezzük azokat a vegyületeket, amelyek csökkentik a peptidhormon ACTH kiválasztását a hipofízisből. Ilyen vegyület például a hidrokortizon, pl. Solucortet néven a Pharmacia/Upjohn-tól.

A petefészek-hormonok kiválasztásának csökkentése

Amint az előzőekben tárgyaltuk, a találmány különböző vonatkozásai különösen olyan nőknél hasznosak, akiknél a petefészek-hormonok termelése már csökkent. A találmány különösen értékes posztmenopauzás nőknél, akiknél a petefészek-hormonok kiválasztása már természetesen alacsonyabb. A petefészek-hormonok kiválasztása csökkenthető a petefészkek sebészeti eltávolításával vagy egy LHRH-analóg, amely lehet LHRH agonista vagy antagonist, hatásos mennyiségének beadásával kémiai blokkolással. A találmány egyik vonatkozásában a találmány eljárást szolgáltat a mellrák kezelésére egy melegvérű állatban, amely kezelés során egy NCE-menetrend részeként egy ilyen kezelésre rászoruló állatnak egy megfelelően kiválasztott LHRH-analógot, egy megfelelően kiválasztott anti-ösztrogént, legalább egy megfelelően kiválasztott nemi hormon-szintézis-inhibítort, és tetszőlegesen egy megfelelően kiválasztott androgént, progesztint, glükokortikoidot, vagy a prolaktin-kiválasztás, a növekedési hormon-kiválasztás, vagy ACTH-kiválasztás egy inhibitorát adjuk be, a mellrák kezeléséhez elegendő mennyiségben.

Míg az LHRH-analóg lehet egy LHRH-agonista vagy –antagonista, az LHRH-agonista használata előnyösebb. LHRH-analógok például a leuprolide, a nafarelin, a goserelin, a buserelin és hasonlóak.

Az „LHRH-agonista” kifejezés a természetes luteinizáló hormon-kiválasztó hormon (LHRH) szintetikus analógját jelenti, például egy következő szerkezetű decapeptidet: L-piroglutamil-L-hisztidil-L-triptofil-L-szeril-L-tirozil-glicil-L-leucil-L-arginil-L-propilglicil-NH₂. Az alkalmas LHRH-agonisták közé tartoznak a következő képletű nonapeptidek és decapeptidek: L-piroglutamil-L-hisztidil-L-triptofil-L-szeril-L-tirozil-X-Y-arginil-L-prolil-Z, ahol X jelentése D-triptofil, D-leucil, D-alanil, iminobenzil-D-hisztidil, 3-(2-naftil)-D-alanil, O-terc-butil-D-szeril, D-tirozil, D-lizil, D-fenilalanil vagy N-metil-D-alanil, és Y jelentése L-leucil, D-leucil, N- α -metil-D-leucil, N- α -metil-L-leucil vagy D-alanil, és ahol Z jelentése glicil-NHR₁ vagy NHR₁, ahol R₁ jelentése hidrogénatom, alacsony szénatomszámú alkil- vagy alacsony szénatomszámú haloalkil-csoport. Az alacsony szénatomszámú alkilcsoport jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoport, pl. metil-, etil-, propil-, pentil- vagy hexil-, izobutil-, neopentil-csoport és hasonló. Az alacsony szénatomszámú haloalkil-csoport jelentése egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos, halogén szubsztituenst tartalmazó alkilcsoport, pl. -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃. A halogén kifejezés jelentése F, Cl, Br, I, előnyös a Cl.

Az előnyös nonapeptidekben Y jelentése L-leucil, X jelentése a triptofán, a szerin (tBuO), a leucin, a hisztidin (iminobenzil) és az alanin egy optikailag aktív D-alakja.

Előnyös decapeptidek többek között a [D-Trp₆]-LHRH, ahol X jelentése D-Trp, Y jelentése L-leucil, Z jelentése glicil-NH₂, a [D-Phe₆]-LHRH, ahol X jelentése D-fenilalanil, Y jelentése L-leucil és Z jelentése glicil-NH₃, vagy a [D-Nal(2)₆]-LHRH, ami [(3-(2-naftil)-D-Ala₆]-LHRH, ahol X jelentése 3-(2-naftil)-D-alanil, Y jelentése L-leucil és Z jelentése glicil-NH₃.

A találmány keretén belül hasznos további LHRH-analógok a természetes LHRH α -aza analógjai, különösen a [D-Phe₆, Azgly₁₀]-LHRH, a [D-Tyr(Me)₆, Azgly₁₀]-LHRH, és a [D-Ser(t-BuO)₆, Azgly₁₀]-LHRH, amelyek A.S.Dutta et al., J. Med. Chem. 21, 1018 (1978) alatt, és a 4,100,274 számú USA Szabadalomban szerepelnek, valamint a 4,024,248 és 4,118,483 számú USA Szabadalmakban találhatók.

Jellemző alkalmas LHRH-antagonisták többek között a [N-Ac-D-p-Cl-Phe^{1,3}D-Phe³, D-arg⁶, D-Ala¹⁰]-LHRH, amelyet J. Ercheggi et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 100, 915-920, (1981) alatt közöl; [N-Ac-D-p-Cl-Phe^{1,2}, D-Trp³, D-Arg⁶, D-Ala¹⁰]-LHRH, amelyet D.H. Coy et al., *Endocrinology*, 110; 1445-1447, (1982) alatt közöl; [N-Ac-D-(3-(2-naftil)-Ala)¹, D-p-Cl-Phe², D-Trp³, D-hArg(Et²)⁶, D-Ala¹⁰]-LHRH és [N-Ac-Pro¹, D-p-F-Phe², (D(3-(2-naftil)Ala^{3,6})-LHRH, amelyet J.J.Nestor et al., *J. Steroid Biochem.*, 20(No.6B), 1366 (1984)alatt közöl; az LHRH-antagonistaként hasznos nona- és dekaeptid LHRH-analógok, amelyek a 4,481,190 számú USA Szabadalomban szerepelnek (J.J.Nestor et al.); az igen feszített ciklusos antagonisták, a ciklusos [DELTA.3-Pro¹, D-p-Cl-Phe², D-Trp^{3,5}, N-Me-Leu⁷, β-Ala¹⁰]-LHRH antagonisták analógjai, amelyeket J. Rivier, a *J. Steroid Biochem.*, 20, (No. 6B), 1365 (1984) alatt, és az [N-Ac-D-(3-(2-naftil)-Ala¹, D-p-F-Phe², D-Trp³, D-Arg⁶]-LHRH, amelyet A. Corbin et al., a *J. Steroid Biochem.* 20 (No. 6B) 1369 (1984) alatt közölnek.

További LHRH-agonista és antagonisták analógok szerepelnek az „LHRH and its Analogues” című munkában (B. H. Vickery et al. szerkesztők) a 3-10. oldalon (J.J. Nestor), a 11-22. oldalon (J. Rivier et al.), és a 22-33. oldalon (J.J.Nestor et al.).

A találmány szerint hasznos LHRH-agonisták és –antagonisták alkalmasan előállíthatók a Stewart et al. által a „Solid Phase Peptide Synthesis” (1969, Freeman & Co., San Francisco, 1. oldal) című munkában, de oldatban történő szintézis is alkalmazható.

A találmányban alkalmazott nona- és dekaeptideket alkalmasan szilárd gyanta hordozón állítjuk össze, mint amilyen az 1% keresztkötésű Pro-Merrifield gyanta, automata peptid-szintetizátorral. Jellegzően a peptidkémiai járatos szakember előtt ismeretes oldallánc-védőcsoportokat alkalmazunk a terc-butoxi-karbonilamino-savnak a benzhidril-amin-gyantához kötött növekvő peptidlánchoz diciklohexil-karbodiimid által katalizált kapcsolása során. A terc-butoxi-karbonil védőcsoportot ezután minden lépésben eltávolítjuk trifluorecetsavval. A nona- vagy dekaeptidet lehasítjuk a

gyantáról és HF-dal eltávolítjuk a védőcsoportot. A nyers peptidet a szokásos technikákkal, pl. gélszűréssel, HPLC-vel vagy megoszlásos kromatográfiával, és esetleg liofilizálással tisztítjuk. Lásd még D. H. Coy et al., J. Med. Chem. 19, 423-452 (1976).

A petefészek hormontermelésének csökkentésére egy megfelelően kiválasztott LHRH-agonistát adunk be parenterálisan (pl. bőr alá, orron át, izomba) és egy megfelelően kiválasztott androgént, egy megfelelően kiválasztott anti-ösztrogént, és legalább egy megfelelően kiválasztott nemi hormonszintézis-inhibítort adunk be, valamennyit szájon át.

A kombinációs kezelés és a mellrák kezelési módszerének kiválasztási folyamatán kívül a találmány más vonatkozásai az ugyanezen ADME-kiértékelést alkalmazó megelőzési eljárásokkal kapcsolatosak. Így az egyik vonatkozás egy eljárás egy mellrák kialakulására hajlamos állatban a mellrák kialakulásának megelőzésére szolgáló kombináció azonosítására. Az eljárás során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és az így azonosított anti-ösztrogén terápiásan hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk az anti-ösztrogén felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket; valamint az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk az így kiválasztott enzim-inhibitor felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit;

kiválasztjuk mindegyik gyógyszert és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer hatékony terápiás hatást fejtsen ki, de minimális kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel.

A találmány egy másik vonatkozása egy eljárás a mellrák kialakulásának megelőzésére egy mellrák kialakulására hajlamos állatban. Az eljárás során

az állatnak egy anti-ösztrogén gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, és

egyidejűleg beadunk neki egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszert, ahol az anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort, valamint mindegyikük esetében a dózistartományt úgy választjuk ki, hogy mindegyik gyógyszer minimális anyagi kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel.

A találmány egy további vonatkozása egy mellrákos beteg kezelésének vagy egy mellrák kialakulására hajlamos állatban a mellrák-megelőző kezelési menetrendnek az optimalizálására szolgáló eljárásokkal kapcsolatos. Mindegyik esetben az eljárás során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és az így azonosított anti-ösztrogén terápiásan hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk az anti-ösztrogén felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit a betegben;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket; valamint az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk az így kiválasztott enzim-inhibitor felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőit;

kiválasztjuk az anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer minimális anyagi kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel; és

a betegnek együtt beadjuk a kiválasztott anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort a kiválasztott dózisokban.

A korábbiakban tárgyalt más szerek (azaz egy androgén, egy progesztin, egy glükokortikoid vagy a prolaktin, az ACTH vagy a növekedési hormon kiválasztásának inhibitora) szintén alkalmazható, ahogyan azt a korábbiakban tárgyaltuk.

A találmány egy további vonatkozása egy készlettel kapcsolatos, amely hasznos a mellrák kezelésére vagy megelőzésére szolgáló eljárás során. A készlet tartalmaz egy anti-ösztrogén gyógyszert olyan dózisformában, amely az anti-ösztrogén gyógyszer és egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazza, ahol a dózisformát és mindegyik gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy mindegyik gyógyszer minimális kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel. A készlet tartalmazhat továbbá jelzési utasításokat egy betegben a mellrák kezelésére vagy a mellrák kialakulására hajlamos betegben a mellrák kialakulásának megelőzésére szolgáló kombináció alkalmazására vonatkozóan, a találmány szerinti módszernek megfelelően. Más szerek, amelyeket az előzőekben tárgyaltunk, szintén jelen lehetnek a készletben olyan dózisformában és mennyiségben, amelyek nem mutatnak kölcsönhatást a jelen lévő hatóanyagok ADME-jellemzőivel.

A találmány további vonatkozása egy gyógyszerészeti összetétel a mellrák kezelésére vagy megelőzésére, amely tartalmazza egy anti-ösztrogén gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét és egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, ahol mindegyik gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy mindegyik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzői minimális anyagi kölcsönhatást mutassanak a másik szer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel.

Ennek megfelelően, a találmány egy olyan mechanizmust szolgáltat, amely a mellrák hatásos kezelését eredményezi egy NCE-menetrend alkalmazásával, és elvileg határozottan különbözik az eddigi kezelési módszerektől, amelyekben a gyógyszerosztályok felületesen hasonló kombinációi az optimálisnál alacsonyabb hatékonysághoz és kiterjedt mellékhatásokhoz vezethetnek és ténylegesen vezetnek is.

Az ösztrogén-keletkezés és/vagy –hatás optimális blokkolása és más szerek mell- és endometriális ráksejtekre gyakorolt gátló hatása

kombinálásával a találmány olyan módszert szolgáltat, amely maximálisan gátolja a mellrák és a méhrák növekedését.

A kezelés hatékonyságának meghatározásához a mellékvesei és petefészkai nemi szteroidok, azaz prekursor szteroidok, androgének és ösztrogének plazmakoncentrációját és a tumor méretét mérhetjük. Az NCE-menetrend megfelelő kiválasztása azonban, amely előre jósolhatóan jobb eredménnyel jár, hasznosabb lehet, mint az ösztrogének plazmaszintjének amúgy is csak pótlék-jellegű mérése. A nemi szteroidok csökkent koncentrációja és a tumor méretének csökkenése a kezelés sikerét jelezheti, pl. a tumor növekedésének gátlása az itt leírt aktív vegyületek találmány szerinti alkalmazásával, bár viszonylag magas szintek várhatók, ha nem-NCE-menetrendet alkalmazunk. A mellékvesei androgének és ösztrogének, mint a dehidro-epiandroszteron (DHEA), DHEA-S-szulfát (DHEAS), androszt-5-en-3 β ,17 β -diol (.DELTA.'-diol), és a petefészkai ösztrogén, 17 β -ösztradiol (E2) koncentrációját a tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt jól ismert módszerekkel mérjük, lásd például F. Labrie et al., *The Prostate* 4, 579-584, 1983; Luthy et al., *J. Gynecol. Endocrinol.*, 1, 151-158, 1987.

A tumor méretének változását a tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt jól ismert standard fizikai módszerekkel mérjük, pl. csontszkennelés, mellkasi röntgenfelvétel, mágneses rezonancia, pozitronemissziós tomográfia, fizikai vizsgálat és hasonlók.

Az alábbi példa egy reprezentatív kombinációt mutat be, amely hasznos a találmány szerinti módszerben, eljárásban, készletben és összetételben.

I. Példa

Az eljárások alkalmazása az atamestane és a toremifene* esetében

A táblázat egy példát mutat be a módszer alkalmazására. A kémiai szerkezet, a farmakokinetikai profilok és a felszívódás, eloszlás, metabolizmus és kiválasztás jellemzői nem mutatnak átfedést a kategóriákban és a kapcsolódó alkategóriákban. Az átfedés e hiánya arra utal, hogy feltételezhetően nem lép fel káros gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás, és

ennek következtében az atamestane és a toremifene például szolgál egy NCE-menetrendre.

	Atamestane	Toremifene
Az eljárás alkalmazásánál figyelembe veendő tényezők		
Kémiai szerkezet (lásd a „Részletes leírás”-nál)	szteroid	nem-szteroid
Farmakokinetikai profil		
$t_{\max}$ (idő)	1 óra	3 óra
eloszlási $t_{1/2}$ (idő)	< 1 óra	4 óra
eliminációs $t_{1/2}$ (idő)	< 24 óra	5 nap
összes kiválasztás (térfogat/időegység)	84 liter/óra	5 liter/óra
teljes idő az egyensúlyig	órák	4-6 hét
Abszorpció		
mód	szájon át	szájon át
étel hatása	magas zsírtartalmú diéta növeli a plazmaszintet	nincs
Eloszlás		
plazma fehérjekötés (%)	80-90	>99,5
alapvető fehérjék, amelyek megkötik a plazmában	α -1 savas glikoprotein; szteroidkötő globulin(ok); albumin	albumin

Kiválasztás		
a kiválasztás elsődleges módja	vesén keresztül	széklettel
májon belüli keringés	nincs	van
Metabolizmus		
elsődleges enzim(ek)*	5 β reduktáz; 17 β hidroxiszteroid-dehidrogenáz; vegyes funkciójú oxidáz	CYP3A4
a primer metabolizáló enzim indukálása	nincs	nincs
a citokróm p-450 enzimrendszer ismert indukálószerai által befolyásolt plazmaszint	nincs (nincs változás a farmakokinetikában)	igen (2-szeres növekedés a kiválasztásban és csökkenés a félélettartamban)
a primer metabolit aktív-e	igen	igen
szignifikáns pre-szisztémás metabolizmus	van	nincs
Endokrin hatás		
primer mechanizmus	enzimgátlás	receptorblokkolás
visszacsatolósos stimulálás a kombinációs gyógyszer elsődleges	nincs	van

mechanizmusára		
a kombinációs gyógyszer gátolja-e közvetlenül a primer mechanizmust	nem	nem
maradék ösztrogén-hatással járó ösztrogén-kötődés	nincs	van
Más hatások az ADME-re vagy PK-ra		
a beteg kora	nem	igen; növekvő életkor esetén növekszik az eliminációs $t_{1/2}$ és az eloszlási térfogat
a beteg neme	nem	nincs ismert hatás
a beteg faja	nem ismert	nem várható
a veseműködés csökkenése	nem várható	nem értelmezett
a májfunkció csökkenése	nem várható	igen; növeli az eliminációs $t_{1/2}$ -t és csökkenti a hatást

* Standard metodológia alkalmazásával (adaptálva Tucker et al., 2001, „Optimizing Drug Development: Strategies to Assess Drug Metabolism/Transporter Interaction Potential”, *Pharmaceutical Research*, 18: 1071—80; lásd szintén Tucker et al., 2001, „Optimizing Drug Development: Strategies to Assess Drug Metabolism/Transporter Interaction Potential – Towards a Consensus”, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 52(1): 107-117; Tucker et al., 2001, „EUFEPS Conference Report. Optimizing Drug Development: Strategies to Assess Drug Metabolism/Transporter Interaction Potential – Towards a

Consensus”, Eur. J. Pharm. Sci. 13(4):417-428; Tucker et al., 2001, „Optimizing Drug Development: Strategies to Assess Drug Metabolism/Transporter Interaction Potential – Towards a Consensus”, Clin. Pharmacol. Ther. 70(2):103-114 alatti munkáiból), megmutatjuk, hogy az atamestane és a toremifene (0,1 és 5,0 $\mu\text{g/ml}$) nem lényegesen gátolja az 1A2, 3A4, 2C19, 2D6 vagy 2E1 CYP izoenzimeket.

A fenti táblázatban található ADME-jellemzőket elemezve látható, hogy minimális anyagi kölcsönhatás van az atamestane (egy aromataz-inhibitor) és a toremifene (egy anti-ösztrogén) között. Az abszorpció tekintetében mindkét gyógyszer szájon át szívódik fel és csak az atamestane-t befolyásolja az étkezés, ugyanis a plazmaszintek növekszenek a magas zsírtartalmú diéta esetén. Az eloszlás tekintetében mindkét gyógyszer hozzákötődik a palzmafehérjékhez, de más-más fehérjékhez. A két gyógyszer alapvetően két különböző úton választódik ki, és amíg a toremifene részt vesz a májon belüli körforgásban, az atamestane nem. A gyógyszerek primer enzimatisz metabolizmusa eltérő, ezen kívül a többi tényező vizsgálata megalapozza azt a kijelentést, hogy nagyon kevés vagy egyáltalán semmi kölcsönhatás sem lép fel a két gyógyszer között. Az endokrin hatás tekintetében az atamestane esetében a primer mechanizmus az enzimgátlás, míg a toremifene-nél a receptorblokkolás.

E kombináció beadásának egy alkalmas menetrendje szerint a toremifene-t naponta szájon át standard dózisban, az atamestane-t naponta 500 mg-os dózisban adjuk be, előnyösen 300 mg-ot reggel és 200 mg-ot este, körülbelül 12 óra elteltével.

A tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt nyilvánvaló, hogy egy megfelelően kiválasztott NCE-menetrend szintén hasznos más ráktípusok, például a méhrák kezelésében vagy megelőzésében. A tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt az is nyilvánvaló, hogy a találmány egy vagy több vonatkozását kell alkalmazni egy rendellenesség (különösen az áttéteket képző mellrák a

posztmenopauzás nőknél) kezelésére vagy megelőzésére, a megfelelő gyógyszerek ésszerű kombinációjának alkalmazásával.

A leírásban alkalmazott kifejezések és magyarázatok csak a szemléltetés célját szolgáló előnyös megvalósulások, és semmiféle tekintetben nem szándékoznak korlátozni a tudomány e területén szokásosan járatos szakember előtt nyilvánvalóan lehetséges változatok számát vagy kiterjedését, amelyek a következő Szabadalmi Igénypontok szerint a találmány gyakorlása során előfordulhatnak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás mellrák kezelésére szolgáló gyógyszer-kombináció azonosítására állatokban, amelynek során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és egy így azonosított anti-ösztrogén hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőiket az anti-ösztrogénre;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket; valamint az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőket az így kiválasztott enzim-inhibitorra;

kiválasztjuk mindegyik gyógyszert és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer hatékony terápiás hatást fejtsen ki, de minimális kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az állat egy nőnemű ember.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embernél a petefészek hormonkiválasztása csökkent szintű.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű ember a posztmenopauza szakaszában van.

5. A 2. igénypont szerinti eljárás, ahol a kombinációs kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban gyógyszeresen nem kezeltek mellrák ellen.

6. A 2. igénypont szerinti eljárás, ahol a kombinációs kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban mellrák ellen kezeltek egy anti-ösztrogént egymagában vagy egy enzim-inhibitort egymagában alkalmazva.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane és az anti-ösztrogén a toremifene.

10. Módszer egy állatban a mellrák kezelésére, melynek során az állatnak egy anti-ösztrogén gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be és egyidejűleg egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, ahol az anti-ösztrogént és az enzim-inhibitort, valamint mindegyikük esetében a dózistartományokat úgy választjuk meg, hogy a gyógyszerek minimális anyagi kölcsönhatást mutassanak a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási (ADME) jellemzőivel.

11. A 10. igénypont szerinti módszer, ahol az állat egy nőnemű ember.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embernél a petefészek hormonkiválasztása csökkent szintű.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű ember a posztmenopauza szakaszában van.

14. A 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embert korábban gyógyszeresen nem kezelték mellrák ellen.

15. A 11. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embert korábban mellrák ellen kezelték egy anti-ösztrogént egymagában vagy egy enzim-inhibitort egymagában alkalmazva.

16. A 10. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

17. A 10. igénypont szerinti eljárás, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

19. A 18. igénypont szerinti módszer, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

20. Eljárás egy mellrák kialakulására hajlamos állatban a mellrák megelőzésére szolgáló gyógyszer-kombináció azonosítására, amelynek során azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és egy így azonosított anti-ösztrogén hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőiket az anti-ösztrogénre;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket; valamint az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőket az így kiválasztott enzim-inhibitorra;

kiválasztjuk mindegyik gyógyszert és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer hatékony terápiás hatást fejtsen ki, de minimális kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel.

21. Az 1. igénypont szerinti eljárás, ahol az állat egy nőnemű ember.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embernél a petefészek hormonkiválasztása csökkent szintű.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű ember a posztmenopauza szakaszában van.

24. A 21. igénypont szerinti eljárás, ahol a kombinációs kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban gyógyszeresen nem kezeltek mellrák ellen.

25. A 21. igénypont szerinti eljárás, ahol a kombinációs kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban mellrák ellen kezeltek egy anti-ösztrogént egymagában vagy egy enzim-inhibitort egymagában alkalmazva.

26. A 20. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

27. A 20. igénypont szerinti eljárás, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

30. Módszer egy mellrák kialakulására hajlamos állatban a mellrák megelőzésére, melynek során az állatnak egy anti-ösztrogén gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be és egyidejűleg egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, ahol az anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort, valamint mindegyikük esetében a dózistartományokat úgy választjuk ki, hogy a gyógyszerek minimális anyagi kölcsönhatást mutassanak a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási (ADME) jellemzőivel.

31. A 30. igénypont szerinti módszer, ahol az állat egy nőnemű ember.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embernél a petefészek hormonkiválasztása csökkent szintű.

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű ember a posztmenopauza szakaszában van.

34. A 31. igénypont szerinti eljárás, ahol a kombinációs kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban gyógyszeresen nem kezeltek mellrák ellen.

35. A 31. igénypont szerinti eljárás, ahol a kombinációs kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban mellrák ellen kezeltek egy anti-ösztrogént egymagában vagy egy enzim-inhibitort egymagában alkalmazva.

36. A 30. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

37. A 30. igénypont szerinti eljárás, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

38. A 36. igénypont szerinti eljárás, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

39. A 37. igénypont szerinti módszer, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

40. Eljárás egy mellrákos beteg kezelésének optimalizálására, amely eljárás során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és egy így azonosított anti-ösztrogén hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőiket az anti-ösztrogénre a betegben;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket; valamint egy így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőket az így kiválasztott enzim-inhibitorra;

kiválasztjuk az anti-ösztrogént és az enzim-inhibitort és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer hatékony terápiás hatást fejtsen ki, de minimális anyagi kölcsönhatást

mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel; és

együttesen beadjuk a kiválasztott anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort a betegnek a kiválasztott dózisokban.

41. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az állat egy nőnemű ember.

42. A 41. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embernél a petefészek hormonkiválasztása csökkent szintű.

43. A 42. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű ember a posztmenopauza szakaszában van.

44. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az optimalizált kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban gyógyszeresen nem kezeltek mellrák ellen.

45. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az optimalizált kezelés olyan nőnemű ember kezelésére szolgál, akit korábban mellrák ellen kezeltek egy anti-ösztrogént egymagában vagy egy enzim-inhibítort egymagában alkalmazva.

46. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

47. A 40. igénypont szerinti eljárás, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

48. A 47. igénypont szerinti eljárás, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

49. A 48. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

50. Eljárás egy mellrák kialakulására hajlamos állatban egy rákmegelőző menetrend optimalizálására, amelynek során

azonosítjuk az anti-ösztrogén gyógyszereket, és egy így azonosított anti-ösztrogének hatásos dózis-tartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőket az anti-ösztrogénre az állatban;

azonosítjuk a nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszereket, valamint az így azonosított enzim-inhibitor terápiásan hatásos dózistartományát;

meghatározzuk a megfelelő felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőket az így kiválasztott enzim-inhibitorra;

kiválasztjuk az anti-ösztrogént és az enzim-inhibítort, és mindegyik gyógyszer esetében a dózistartományt úgy, hogy mindegyik gyógyszer hatékony terápiás hatást fejtsen ki, de minimális anyagi kölcsönhatást mutasson a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőivel; és

együtt beadjuk a kiválasztott anti-ösztrogént és enzim-inhibítort az állatnak a kiválasztott dózisokban.

51. Az 50. igénypont szerinti eljárás, ahol az állat egy nőnemű ember.

52. Az 51. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embernél a petefészek hormonkiválasztása csökkent szintű.

53. Az 52. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű ember a posztmenopauza szakaszában van.

54. Az 51. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embert korábban gyógyszeresen nem kezelték mellrák ellen.

55. Az 51. igénypont szerinti eljárás, ahol a nőnemű embert korábban mellrák ellen kezelték egy anti-ösztrogént egymagában vagy egy enzim-inhibitort egymagában alkalmazva.

56. Az 51. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

57. Az 50. igénypont szerinti eljárás, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

58. Az 57. igénypont szerinti eljárás, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

59. Az 58. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

60. Az 1., 20., 40. vagy 50. igénypontok szerinti eljárás, melynek során továbbá

azonosítunk egy további szert az androgének, progesztinek, glükokortikoidok, prolaktinkiválasztá-inhibitorok, növekedéshormon-kiválasztás-inhibitorok és ACTH-kiválasztás-inhibitorok közül;

meghatározzuk a további szer ADME-jellemzői vonatkozó nézőpontjait az állatban;

kiválasztjuk a további szert és a rá vonatkozó terápiásan hatásos dózistartományt, hogy a szert oly módon kombinálhassuk az anti-ösztrogénnel és az enzim-inhibitorral, hogy valamennyi szer ADME-jellemzői között minimális legyen az anyagi kölcsönhatás.

61. A 10. vagy 30. igénypontok szerinti módszer, amelynek során továbbá egyidejűleg beadjuk egy további szer terápiásan hatásos mennyiségét, amely szert az androgének, progesztinek, glükokortikoidok, prolaktinkiválasztás-inhibitorok, növekedéshormon-kiválasztás-inhibitorok és ACTH-kiválasztás-inhibitorok közül választunk ki, ahol a további szert és annak dózistartományát úgy választjuk meg, hogy valamennyi szer ADME-jellemzői között minimális legyen az anyagi kölcsönhatás.

62. Készlet, amely hasznos egy mellrákban szenvedő betegben a mellrák kezelésére, amely tartalmaz

egy anti-ösztrogén gyógyszert olyan dózisformában, amely az anti-ösztrogén terápiásan hatásos dózist szolgáltatja és

egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, ahol a dózisformát és valamennyi gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy minimális legyen az anyagi kölcsönhatás az egyik gyógyszer és a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzői között.

63. A 62. igénypont szerinti készlet, amelyben az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

64. A 62. igénypont szerinti készlet, amelyben az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

65. A 64. igénypont szerinti készlet, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

66. A 65. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

67. A 62. igénypont szerinti készlet, amely tartalmazza továbbá egy másik gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, amelyet úgy választunk meg, hogy a beadott mennyiség minimális kölcsönhatással legyen az anti-ösztrogén és az enzim-inhibitor felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőire, és az anti-ösztrogén és az enzim-inhibitor minimális kölcsönhatással legyen a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőire, ahol a másik gyógyszer egy androgén, egy progesztin, egy glükokortikoid, egy prolaktinkiválasztás-inhibitor, egy ACTH-kiválasztás-inhibitor vagy egy növekedéshormon-kiválasztás-inhibitor.

68. Készlet, amely hasznos egy mellrák kialakulására hajlamos betegben a mellrák megelőzésére, amely tartalmaz

egy anti-ösztrogén gyógyszert olyan dózisformában, amely az anti-ösztrogén terápiásan hatásos dózist szolgáltatja és

egy nemi szteroid enzim-inhibitor gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, ahol a dózisformát és valamennyi gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy minimális legyen az anyagi kölcsönhatás az egyik gyógyszer és a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzői között.

69. A 68. igénypont szerinti készlet, amelyben az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene, vagy az EM-800.

70. A 68. igénypont szerinti készlet, amelyben az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

71. A 70. igénypont szerinti készlet, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

72. A 71. igénypont szerinti eljárás, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

73. A 62. igénypont szerinti készlet, amely tartalmazza továbbá egy másik gyógyszer terápiásan hatásos mennyiségét, amelyet úgy választunk meg, hogy a beadott mennyiség minimális kölcsönhatással legyen az anti-ösztrogén és az enzim-inhibitor ADME-jellemzőire, és az anti-ösztrogén és az enzim-inhibitor minimális kölcsönhatással legyen a másik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzőire, ahol a másik gyógyszer egy androgén, egy progesztin, egy glükokortikoid, egy prolaktinkiválasztás-inhibitor, egy ACTH-kiválasztás-inhibitor vagy egy növekedéshormon-kiválasztás-inhibitor.

74. Gyógyszerészeti összetétel a mellrák kezelésére vagy megelőzésére, amely tartalmazza egy anti-ösztrogén gyógyszer és egy nemi szteroid enzim-inhibitor terápiásan hatásos mennyiségét, ahol mindegyik gyógyszer mennyiségét úgy választjuk meg, hogy minimális anyagi kölcsönhatás lépjen fel az egyik gyógyszer felszívódási, eloszlási, metabolikus és kiválasztási jellemzői és a másik gyógyszer ADME-jellemzői között a betegben.

75. A 74. igénypont szerinti összetétel, ahol az enzim-inhibitor egy aromatáz-inhibitor.

76. A 75. igénypont szerinti összetétel, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane, az exemestane, az anastrozole, a fadrozole, a findrozole, a letrozole, a vorozole vagy az YM-511 közül választjuk ki.

77. A 76. igénypont szerinti összetétel, ahol az aromatáz-inhibitor az atamestane.

78. A 75. igénypont szerinti összetétel, ahol az anti-ösztrogén a tamoxifen, a toremifene vagy az EM-800.

79. A 77. igénypont szerinti összetétel, ahol az anti-ösztrogén a toremifene.

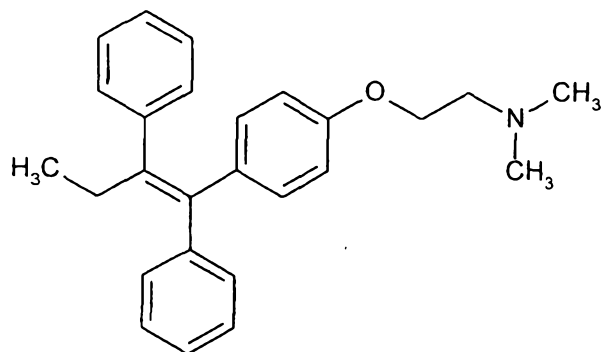
A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

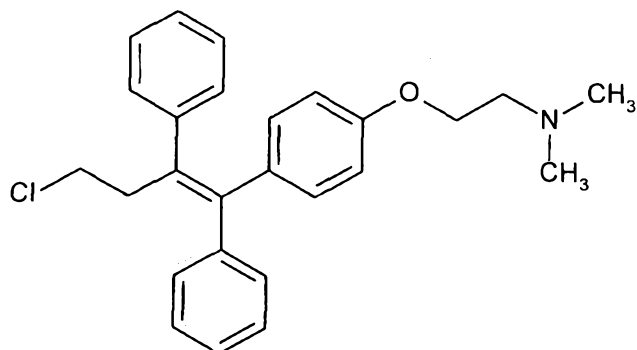
5 oldal végével

2003.05.08. PK

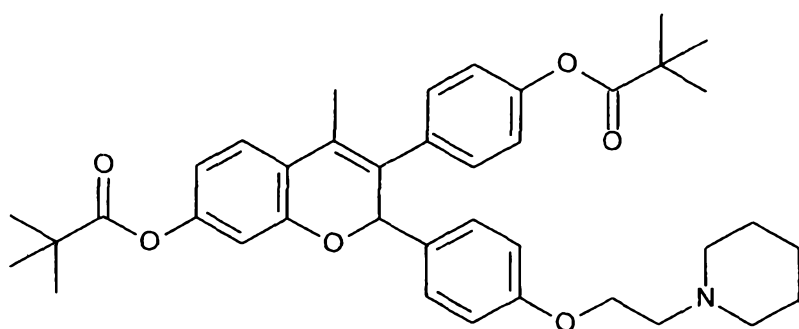
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



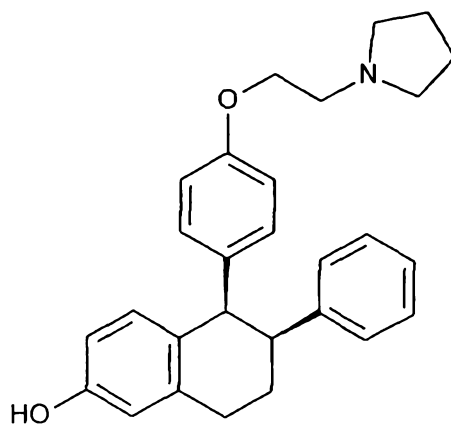
(1)



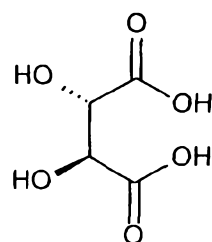
(2)



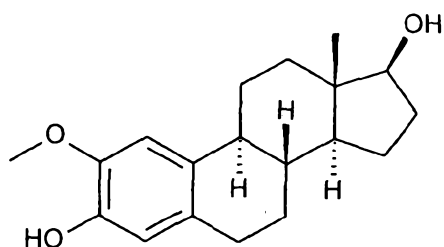
(3)



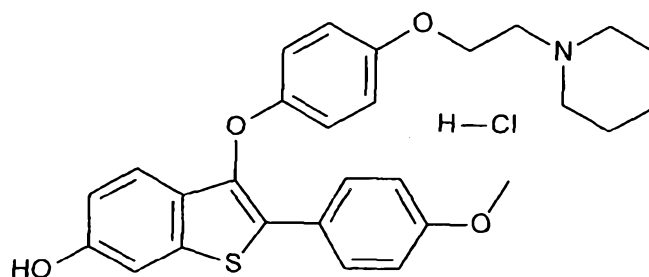
(4)



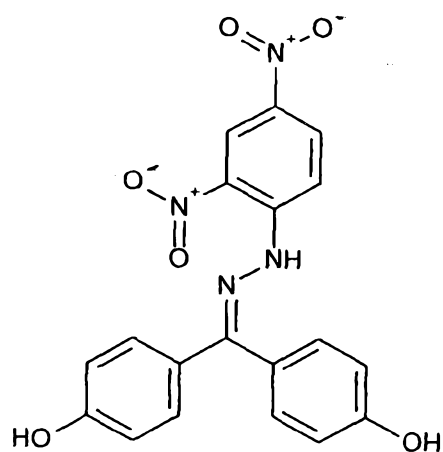
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



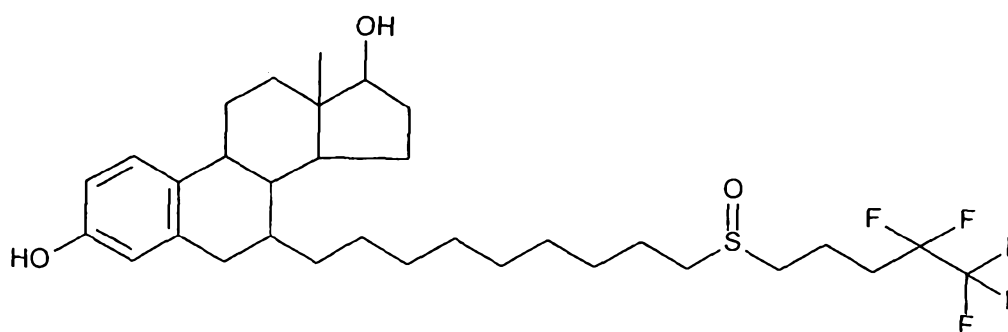
(5)



(6)

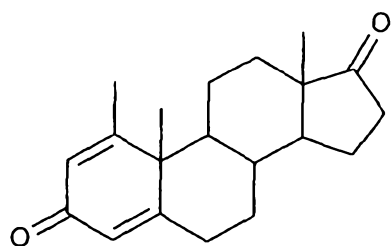


(7)

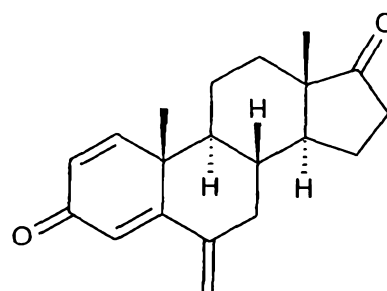


(8)

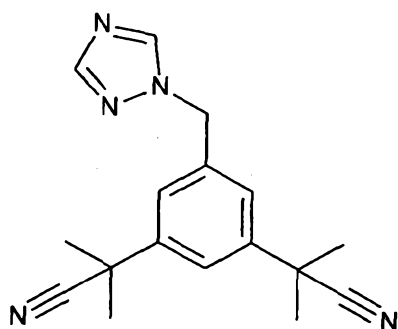
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



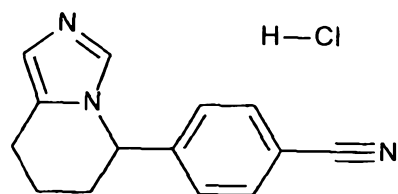
(9)



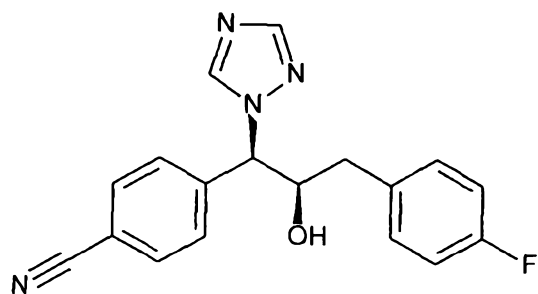
(10)



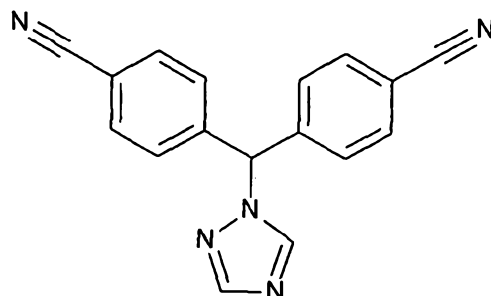
(11)



(12)

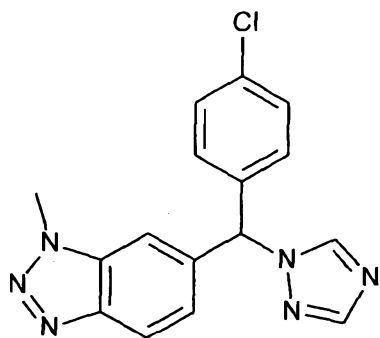


(13)

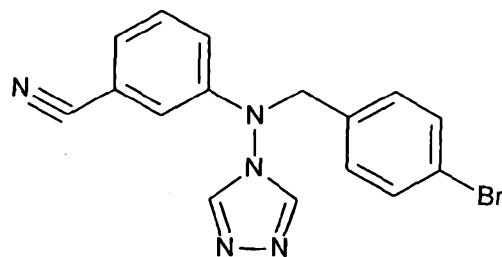


(14)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

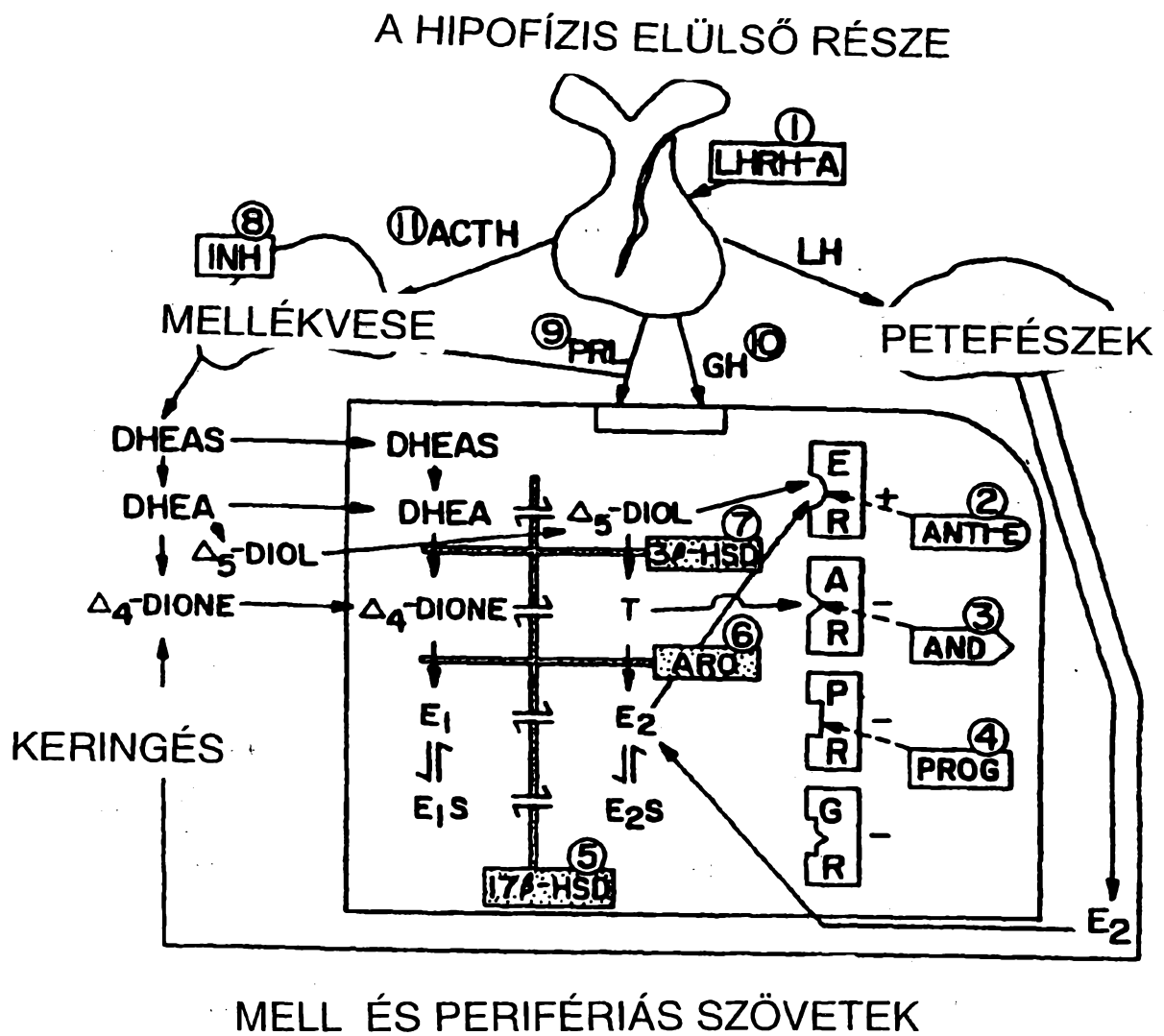


(15)



(16)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ÁBRA