(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
211 739 A9

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00 730
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
238 719/90 1990. 09. 07. JP

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 644 684 országkódja: AU
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1991. 09. 05.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(51) Int. Cl.[6]
A 61 K 31/505

(72) Feltalálók:
Uchida, Junji, Tokushima (JP)
Okabe, Hiroyuki, Tokushima (JP)
Takechi, Teiji, Tokushima (JP)
Takeda, Setsuo, Tokushima (JP)
Yamada, Yuji, Saitama (JP)

(73) Szabadalmas:
Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:
S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Daganatellenes hatású potencírozószer és daganatellenes hatású anyag**

Az átmeneti oltalom az 1–6. igénypontokra vonatkozik.

HU 211 739 A9

A leírás terjedelme: 6 oldal

A találmány tárgya antitumor potencírozó szer, tumorellenes készítmény, valamint ezek alkalmazása.

A tumorellenes szerek területén hatalmas kutatási és fejlesztési munka folyik és klinikai terápiában is kiváló tumorellenes szerek állnak rendelkezésre a rosszindulatú tumorok kemoterápiás leküzdésére. A kezelések eredményessége évről évre javul, de a hatékonyság esetenként csak átmeneti és nem elég a tumor növekedésének megállításához és a beteg hosszú túlélési idejének biztosításához. Illusztráció képpen: a tegafur egy olyan vegyület, amely az élő szervezetben aktivizálódik, tumorellenes hatású anyagát, az 5-fluoruracilt (a továbbiakban 5-FU) felszabadítva, s a kutatási cél az 5-FU toxicitásának vagy mellékhatásának enyhítése. Megjelent egy tegafurt és uracilt tartalmazó kombinációs készítmény, amely azon az ötleten alapul, hogy miközben az 5-FU gyorsan metabolizálódik és aktivitását veszti a szervezetben, ezt az inaktiválódást az önmagában antitumor aktivitással nem rendelkező uracil gátolja, ezáltal a tumorellenes hatás erőteljes potencírozása érhető el.

Azonban, a daganat terápia jelenlegi helyzete azt mutatja, hogy erőteljesebb tumorellenes hatású gyógyszerek kifejlesztésére van szükség.

A tegafur-uracil tartalmú kombinációs készítmény tumorellenes hatásának javításával kapcsolatos kutatások során azt találtuk, hogy a magában tumorellenes hatással nem rendelkező folinsavat a tegafuru-racil kombinációs készítménnyel kombinálva a kombinációs készítmény tumorellenes hatásának erőteljes felerősödése következik be, anélkül, hogy a – különösen az emésztőszervre gyakorolt – toxicitása növekedne.

A találmány tárgya antitumor potencírozó szer tumorellenes készítmény tumorellenes hatásának felerősítésére, amely készítmény terápiásan hatásos mennyiségben tegafurt és az antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségű uracilt tartalmaz, a potencírozó szer a hatóanyag tumorellenes hatásának felerősítéséhez elegendő mennyiségű folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza.

A találmány oltalmi körébe tartozik még a tegafurt gyógyászatilag hatásos mennyiségben, uracilt az antitumor hatás felerősítéséhez elegendő mennyiségben és folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a tumorellenes hatás felerősítéséhez szükséges mennyiségben tartalmazó gyógyszerkészítmény.

A találmány szerinti tumorellenes potencírozó szer felerősíti az ismert tegafur-uracil kombinációs készítmény tumorellenes hatását anélkül, hogy annak toxicitását, főként emésztőszervi toxicitását, növelné.

A tegafur ismert vegyület, amely a testben aktiválódva aktív hatóanyagát, az 5-FU-t szabadítja fel.

A tegafurt ismert módon, pl. a 10 510/1974 számú vizsgált japán szabadalmi leírásban ismertetettek szerint állíthatjuk elő. Az uracilnak magának nincs tumorellenes hatása, de gátolván a testben az 5-FU metabolikus lebomlását, erőteljesen javítja annak antitumor hatását.

A találmány tárgya tehát tumor kezelési eljárás emlős állatokban oly módon, hogy az emlős állatnak terápiásan hatásos mennyiségű tegafurt, az antitumor hatás feljavításához elegendő mennyiségű uracilt és az antitumor hatás potencírozásához szükséges mennyiségű folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be

és

eljárás tumorellenes készítmény 5-uracil terápiára érzékeny daganatos betegnek történő beadásával létrehozott tumorellenes hatás potencírozására, ahol a beadott készítmény terápiásan hatásos mennyiségű tegafurt és az antitumor hatás felerősítéséhez elegendő mennyiségű uracilt tartalmaz, az eljárást az jellemzi, hogy az antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségű folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be a betegnek.

A találmány szerinti tumorellenes potencírozó szerrel együtt beadott tumorellenes kombinációs készítményben a tegafur és uracil aránya ugyanolyan lehet, mint az ismert kombinációs készítményben. Így 1 mol tegafurra számítva általában 0,02–10 mol, előnyösen 0,1–10 mol uracilt alkalmazunk.

A találmány szerinti potencírozó készítményben használt folinsav főként a folinsav antagonisták toxicitásának enyhítésére szolgál, ez a vegyület önmagában nem mutat antitumor hatást. A folinsav két optikai izomerje létezik, a d- és l-forma. Ezek az izomerek, valamint keverékeik szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Az l-izomer, vagy l- és d-izomerek keverékének alkalmazása különösen előnyös. A folinsav gyógyászatilag alkalmazható sója például a megfelelő kalcium-só.

A folinsav vagy sójának tegafurhoz viszonyított aránya klinikai követelményektől függ és nincs korlátozva, általában 0,05–10 mol, előnyösen 0,1–5 mol folinsavat vagy sóját használunk 1 mol tegafurra vonatkoztatva.

A találmány szerinti antitumor potencírozó szer önmagában különféle dózisegység formákká alakítható és a tegafur-uracil kombinációs készítménnyel együtt vagy attól függetlenül adható be. Így, a találmány szerinti antitumor potencírozó szer a tegafur-uracil kombinációs készítmény beadása előtt vagy után tetszőleges idővel, vagy akár azzal egyidejűleg is beadható. Előnyösen a beadás egyidejűleg történik, vagy a tegafur-uracil kombinációs készítmény beadása előtt vagy után 4, előnyösen 2 órán belül adjuk be a potencírozó szert.

A találmány értelmében antitumor potencírozó szer tartalmú tumorellenes készítményt állíthatunk elő oly módon, hogy egy tegafur-uracil kombinációs készítményhez folinsavat vagy annak sóját adunk. Ez a tumorellenes készítmény különféle dózisegység formákban adható be. A tegafur, uracil és folinsav vagy sója aránya fentiekben megadott lehet, azaz 0,02–10 mol, előnyösen 0,1–10 mol uracil és 0,05–10 mol, előnyösen 0,1–5 mol folinsav vagy sója egy molnyi tegafurra számítva.

A találmány szerinti, folinsav vagy sója antitumor potencírozó szert tegafur-uracil kombinációs készítménnyel keverve tartalmazó kombinált gyógyszerkészítményt, vagy a fenti antitumor potencírozó szert és a tegafur-uracil kombinációs készítményt külön egységekben tartalmazó készítményt ismert módon, valami-

lyen megfelelő, a gyógyszeriparban szokásosan használt hordozóanyag segítségével állíthatjuk elő. A hordozóanyag egyéb ismert segédanyagokat, így kötőanyagokat, szétesést elősegítő anyagokat, lubrikánsokat, színezőanyagokat, ízesítőanyagokat, felületaktív anyagokat, stb. is tartalmazhat.

A fenti antitumor potencírozó szer és tegafur-uracil kombinációs gyógyszer készlet formában is elkészíthető, amely a következő, emlős állatok daganatainak kezelésében alkalmazott gyógyszerkészítmények kombinációja:

(a) terápiásan hatásos mennyiségű tegafurt és antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségű uracilt tartalmazó tumorellenes gyógyszerkészítmény és

(b) folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a fenti tumorellenes készítmény tumorellenes hatásának potencírozásához elegendő mennyiségben tartalmazó készítmény.

A gyógyszer készletben az alkotórészeket alkotó készítmények tetszés szerinti ismert dózisformájúak lehetnek és általában valamilyen megfelelő hordozóban vannak elhelyezve.

Közelebbről, a fenti készlet emlős állatok daganatos terápiájában alkalmazott készlet lehet, amely legalább három komponensből és a komponensek legalább két hordozójából áll, ahol a három komponens:

(i) terápiásan hatásos mennyiségű tegafur,

(ii) antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségű uracil, és

(iii) a fenti tumorellenes készítmény antitumor hatásának potencírozásához elegendő mennyiségű folinsav vagy valamilyen gyógyászatilag alkalmazható sója, mimellett a tegafur és folinsav vagy sója külön tartókban van elhelyezve.

A készlet megfelelő komponensei egyidejűleg, vagy egy megfelelő intervallumban egymás előtt vagy után egyaránt beadhatók. Előnyösen, a komponenseket egyidejűleg, vagy egymás előtt vagy után 4, előnyösen 2 órával adjuk be.

A találmány szerinti készlet esetében a tegafurt és uracilt tartalmazó antitumor készítmény tumorellenes hatását jelentősen megnöveli a folinsavat vagy valamilyen gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazó készítmény, anélkül, hogy a toxicitása, így az emésztőszervi toxicitása megnövekedne.

A találmány szerinti antitumor potencírozó szer vagy antitumor kompozíció esetében nincs meghatározva az egységdózis forma, azt a kezelés célja határozza meg. Így például különféle nem-orális dózisformák, így injekciók, kúpok, szemészeti oldatok, kenőcsök, aeroszolok, stb., és különféle orális dózisformák, így tabletták, bevont tabletták, porok, granulátumok, kapszulák, oldatok, pirulák, szuszpenziók, emulziók, stb. alkalmazhatók. A fenti dózisformák ismert gyógyszertechnológiai eljárásokkal állíthatók elő.

Az orális beadásra való szilárd egységformák, így tabletták, porok, granulátumok, stb. hordozóanyagaként különféle segédanyagokat, így laktózt, szacharózt, nátrium-kloridot, glükózt, karbamidot, keményítőt, kalcium-karbonátot, kaolint, kristályos cellulózt, bórsavat, metil-cellulózt, glicerint, nátrium-alginátot, gumiaralbikumot, stb.; kötőanyagokat ilyenek lehetnek az egyszerű szirup, glükóz oldat, keményítő oldat, zselatin oldat, polivinil-alkohol, polivinil-éter, polivinil-pirrolidon, karboxi-metilcellulóz, sellak, metil-cellulóz, etil-cellulóz, víz, etanol, kálium-foszfát, stb.; szétesést elősegítő anyagokat, így száraz keményítőt, nátrium-alginátot, agar port, lamiranán port, nátrium-hidrogénkarbonátot, kalcium-karbonátot, polioxietilén-szorbit zsírsav észtereket, nátrium-lauril szulfátot, sztearinsav monogliceridet, keményítőt, laktózt, stb.; szétesést gátló szereket, így a szacharózt, stearinsavat, kakaóvajat, hidrogénezett olajat, stb; abszorpciós promotereket, így kvaterner ammónium bázisokat, nátrium-laurilszulfátot, stb.; humektánsokat, így a glicerint, keményítőt; abszorbenseket, így a keményítőt, a laktózt, kaolint, bentonitot, kolloid kovasavat, stb; lubrikánsokat, így tisztított talkumot, sztearinsav sókat, borsav sót, polietilén glikolt alkalmazhatunk. A tablettákat szükség esetén bevonhatjuk, ilyen módon cukorral bevont, zselatinnal bevont, a bélben oldódó bevonattal bevont tablettákat, filmbevonatú tablettákat, kettős vagy többréteges tablettákat, stb. nyerhetünk. Pirulák előállítása esetén, pl. segédanyagokat, így glükózt, laktózt, keményítőt, kakaóvajat, keményített növényi olajat, kaolint, talkumot, stb.; kötőanyagokat, így gumiarábikum port, gumi tragantmézga port, zselatint, stb. és szétesést elősegítő anyagokat, így laminarátot, agart, stb. alkalmazhatunk.

Kapszulákat úgy állítunk elő, hogy az antitumor potencírozó szert egymagában vagy a tegafur-uracil kombinációs készítménnyel együtt valamely a fentiekben említett hordozóanyagokkal összekeverjük és a keveréket kemény zselatin kapszulába, lágy kapszulába vagy egyéb más kapszulába töltjük.

Kúpok előállítása esetén a hordozóanyag pl. polietilén-glikol, kakaóvaj, lanolin, magasabb szénatomszámú alkoholok, észterek, zselatin, félszintetikus gliceridek, vitepsol (Dinamitc Nobel termék, bejegyzett márkanév) stb. lehet.

Injekciós készítmények esetén a hordozóanyag pl. különféle hígítóanyag, így víz, etilalkohol, makrogolok, propilén glikol, etoxilezett izosztearil alkohol, polioxilezett izosztearil alkohol, polioxietilén-szorbit, zsírsav észterek, stb. lehet; pH szabályozó szerek és pufferek, így nátrium-citrát, nátrium-acetát, nátrium-foszfát, stb.; stabilizáló szerek, így nátrium-piroszulfit, EDTA, tio-glikolsav, tio tejsav, stb., szintén alkalmazhatók. Ezekben az injekciós készítményekben nátrium-klorid, glükóz vagy glicerin alkalmazható olyan mennyiségben, amely az oldat izotonizálásához elegendő vagy adhatunk az injekciós oldathoz közönségesen alkalmazott szolubilizálószert, lokális érzéstelenítő szert vagy hasonló anyagokat is. A hordozóanyagok hozzáadása után az injekciós oldatokat szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás beadásra alkalmas készítményekké alakíthatjuk ismert módon.

A folyékony dózis formák vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, szirupok, elixírek, stb. lehetnek és

ezeket a szokásos adalékanyagokkal ismert módon állíthatjuk elő.

A kenőcsök, így paszták, krémek, gélek, stb. hígítóanyagként pl. fehér vazelin, paraffin, glicerin, cellulóz származékok, polietilén glikol, szilikon származékok, bentonit, stb. alkalmazhatók. A találmány szerinti antitumor potencírozó szer hatóanyagaként alkalmazott folinsav vagy gyógyászatilag alkalmazható sója mennyisége vagy a találmány szerinti antitumor kompozíció hatóanyagként alkalmazott tegafur, uracil és folinsav vagy gyógyászatilag alkalmazható sója mennyisége az alkalmazott dózis formától, a beadás módjától, a dózis megválasztásától, függ általában a hatóanyag vagy hatóanyagok teljes mennyisége, az adott dózisformában a kb. 1 – kb. 70 tömeg% között van.

A találmány szerinti antitumor potencírozó szer vagy antitumor készítmény beadási módja pl. intesztinális, orális, rektális, sztomatikus, perkután, stb. lehet. A beadási mód szabadon választható a dózisforma, a páciens kora, klinikai állapota, neme és egyéb faktorok függvényében. Pl. tabletták, pirulák, oldatok, szuszpenziók, emulziók, granulátumok és kapszulák orálisan adhatók be. A kúpok a végbélen keresztül adhatók be. Kenőcsök alkalmazhatók a bőrön, az intraorális nyálkahártyán keresztül, stb.

A találmány értelmében a gyógyszerkészítményekben alkalmazott hatóanyag dózisa a beadás módjától, a páciens korától, nemétől és egyéb faktoroktól függően széles határok között választható meg. Orális beadás esetén a tegafur standard dózisa kb. 0,1–100 mg/kg/nap, előnyösen kb. 1–30 mg/kg/nap, az uracilé kb. 0,1–100 mg/kg/nap, előnyösen 1–50 mg/kg/nap, és a flonsavé vagy gyógyászatilag alkalmazott sójáé kb. 0,1–500 mg/kg/nap, előnyösen 0,2–300 mg/kg/nap. A találmány szerinti készítmények naponta egyszeri dózisban vagy 2–4 részre osztva adhatók be. Injekciós készítmények alkalmazása esetében, pl. intravénás injekcióknál általában kb.1–50 mg/kg tegafurt adhatunk be naponta felnőtt páciens esetében, adott esetben fiziológiás sóoldattal vagy glükóz injekcióval hígítva, az injekciót fokozatosan, 5 percnél nem rövidebb idő alatt kell beadni. Kúpok esetében kb. 1–100 mg/kg tegafur a beadandó mennyiség felnőtt beteg esetében, végbélen keresztül egyszer vagy kétszer egy nap, 6–12 órás intervallumonként. A találmány szerinti készítményekkel kezelhető rosszindulatú tumorok olyan tumorok lehetnek, amelyek 5-fluor-uracilra érzékenyek. Ilyen tumorok a fej és a nyak, a gyomor, a vastagbél, a végbél, a máj, a pankreáz, a tüdő, a mellkas, a hólyag, a prosztata, stb. tumorjai.

Különösen nagy sikerrel alkalmazhatók a találmány szerinti készítmények a vastagbél, a végbél és a mell daganatainál.

Az alább következő példák a találmány szerinti antitumor potencírozó szer és a találmány szerinti antitumor potencírozó szerrel készült antitumor készítmény előállítását illusztrálják anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk

1. készítmény példa

Folinsav	100 mg
Laktóz	170 mg
Kristályos cellulőz	77 mg
Magnézium-sztearát	3 mg
	350 mg/kapszula

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva kapszulákat készítünk a fenti összetétel szerint.

2. készítmény példa

Kalcium-folinát	200 mg
Laktóz	340 mg
Kukorica keményítő	450 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	10 mg
Granulátumok	1,000 mg

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva granulátumokat állítunk elő a fenti összetétel szerint.

3. készítmény példa

Folinsav	500 mg
Laktóz	240 mg
Kukorica keményítő	250 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	10 mg
Finom granulátum	1,000 mg

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva finom granulátumokat készítünk a fenti összetételben.

4. készítmény példa

Folinsav	50 mg
Laktóz	90 mg
Kristályos cellulóz	30 mg
Magnézium-sztearát	2 mg
Talkum	3 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	10 mg
	185 mg/tabletta

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva tablettákat készítünk a fenti összetételben.

5. készítmény példa

Kalcium-folinát	200 mg
Injekcióhoz való desztillált víz	szükség szerint
	5 ml/ampulla

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva injekciós készítményt állítunk elő a fenti összetételben.

6. készítmény példa

Tegafur	50 mg
Uracil	112 mg
Folinsav	250 mg
Laktóz	280 mg
Kukorica keményítő	298 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	10 ma
	1000 mg/wrapper

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva granulátumokat állítunk elő a fenti összetétel szerint.

7. készítmény példa

Tegafur	50 mg
Uracil	112 mg
Kalcium-folinát	75 mg
Laktóz	103 mg
Kristályos cellulóz	57 mg
Magnézium-sztearát	3 mg
	400 mg/kapszula

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva kapszulákat állítunk elő a fenti összetételben.

8. készítmény példa

Tegafur	25 mg
Uracil	56 mg
Kalcium-folinát	25 mg
Laktóz	52 mg
Kristályos cellulóz	15 mg
Magnézium-sztearát	3 mg
Kukorica keményítő	14 mg
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	10 g
	200 mg/tabletta

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva tablettákat állítunk elő a fenti összetételben.

9. készítmény példa

Tegafur	200 mg
Uracil	448 mg
Folinsav	550 mg
Vitepsol-V 35 850	2 mg
	2,000 mg/kúp

A szokásos gyógyszerkészítmény előállítási eljárást alkalmazva kúpokat készítünk a fenti összetételben.

Az alábbi következő példák a találmány szerinti készítmények farmakológiai hatását illusztrálják.

1. példa

2 mm átmérőjű egér vastagbél daganat fragmentumot (Colon 26 vonal) szubdermálisan beültettünk hím CDF_1 egér hátába. A tumor fragmentum beültetése után 24 órával az egereknek orálisan tegafur-uracil kombinációs készítmény oldatát vagy szuszpenzióját, 5-fluor-uracilt és kalcium-folinátot adtunk be 0,5%-os nátrium-karboxi-metil-cellulóz (CMC) oldatban, naponta egyszer, 9 napon át, az 1. táblázatban látható mennyiségben. A tumor beültetése utáni 12. napon a tumort kimetszettük és megmértük a súlyát. A kezelt csoportokban mért átlagos tumor súlynak a kontrollcsoportokban mért átlagos tumor súlyhoz viszonyított arányából kiszámítottuk a tumor növekedés gátlásának mértékét. Az egerek beültetéskori testsúlyát kivontuk a beültetés utáni 12. napon mért testsúlyukból: a különbség a gyógyszer okozta szisztémiás toxicitási index. Ezen kívül naponta megvizsgáltuk a kezelt egércsoport székletét is, és a következő irodalomban ismertetett módszer szerint [Japanese Journal of Cances Research Vol. 81, 188–195 (1990)] a széklet tulajdonságait a következő skála szerinti osztályoztuk;

–: normál széklet (kemény darabok, kevés nedvességgel);
±: laza széklet (normál forma, nedves és lágy);
+: laza széklet (nem formázott, igen nedves és lágy);
++: hasmenéses széklet (formátlan, vizes).

Az eredmények az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat

Gyógyszer	Dózis (mg/kg)	Folinsav (mg/kg)	Tumor növekedés gátlás sebesség (%)	Testsúlyváltozás (g)	Széklet tulajdonságok
Tegafur+uracil	20,0+44,8	0	45	+1,8	±
Tegafur+uracil	20,0+44,8	100	79	+1,5	±
Tegafur+uracil	15,0+33,6	0	43	+1,9	±
Tegafur+uracil	15,0+33,6	100	65	+1,6	±
5-fluor-uracil	20,0	0	43	+1,7	±
5-fluor-uracil	20,0	100	56	±0,1	+

2. példa

2–3 mm átmérőjű egér vastagbél daganat fragmentumot (Colon 38 vonal) 6 hetes hím BDF_1 egerek hátába ültettünk transzdermálisan és azokat az egereket használtuk fel a következő vizsgálatban, amelyekben a tumor térfogata (legnagyobb átmérő × legkisebb átmérő $^2/_2$) elérte a 100–200 mm^3-t. Minden vizsgált egércsoport 7 tagból állt.

Az egereknek orálisan tegafur-uracil kombinációs készítmény oldatát vagy szuszpenzióját és kalcium-folinátot adtunk be, a 2. és 3. táblázatokban megadott mennyiségekben, 0,5%-os nátrium-karboxi-metil-cellulóz oldatban, egyszer naponta, 9 napon át.

A tumorellenes hatásokat a következő módon értékeltük ki. A tumor térfogatát tolómércével megmértük és a tumor növekedés gátlásának sebességét a kezelt csoportok átlag tumor térfogatának a kontroll csoportokéhoz viszonyított arányából számítottuk ki. Az egér tumor beültetéskori testsúlyát kivontuk a beültetés utáni 10. napon mért testsúlyából és a különbség a gyógyszer-kiváltotta szisztémiás toxicitási index.

Az eredmények a 2. és 3. táblázatokban láthatók.

2. táblázat

Gyógyszer	Dózis (mg/kg)	Folinsav (mg/kg)	Tumor növekedés gátlás sebesség (%)	Testsúlyváltozás (g)
Tegafur+uracil	20,0+44,8	0	76	+0,3
Tegafur+uracil	20,0+44,8	100	98	+0,6

3. táblázat

Gyógyszer	Dózis (mg/kg)	Folinsav (mg/kg)	Tumor növekegátlás sebesség (%)
Tegafur+uracil	20,0+44,8	0	79
Tegafur+uracil	20,0+44,8	6,7	94
Tegafur+uracil	20,0+44,8	25	90
Tegafur+uracil	20,0+44,8	67	91
Tegafur+uracil	20,0+44,8	100	94
Tegafur+uracil	20,0+44,8	167	91
Tegafur+uracil	20,0+44,8	250	93

3. példa

2–3 mm átmérőjű humán vastagbél daganat fragmentumot ($KM_{20}C$ vonal) 6 hetes nőstény BALB/c-nu/nu egerek hátába ültettünk transzdermálisan és azokat az egereket, amelyekben a tumor térfogata (legnagyobb átmérő × legkisebb átmérő $^2/_2$) elérte a 100–200 mm^3-t, 7 fős csoportokban használtuk fel a következő vizsgálatban.

Az egereknek orálisan tegafur-uracil kombinációs készítmény oldatát vagy szuszpenzióját és kalcium-folinátot adtunk be, 0,5% nátrium-karboxi-metil-cellulózos (CMC) oldatban, a 4. táblázatban megadott mennyiségekben, naponta egyszer, 10 napon át.

Az antitumor hatásokat a következőképpen értékeltük ki. A tumor térfogatokat tolómércével megmértük és a kezelt csoportok átlagos tumor térfogatának a kontroll csoport hasonló értékeihez viszonyított arányából kiszámítottuk a tumor növekedés gátlásának sebességét. Az egér tumor beültetéskori testsúlyát kivontuk a beültetés után 12. nappal mért testsúlyból és a különbség a gyógyszer-kiváltotta szisztémiás toxicitási index.

Az eredmények a 4. táblázatban láthatók.

4. táblázat

Gyógyszer	Dózis (mg/kg)	Folinsav (mg/kg)	Tumor növekedés gátlás sebesség (%)	Testsúlyváltozás (g)
Tegafur+uracil	20,0+44,8	0	3	–0,3
Tegafur+uracil	20,0+44,8	100	36	–0,5

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Tumorellenes potencírozó szer, mely felhasználható terápiásan hatásos mennyiségű tegafurt és a tumorellenes hatás javításához elegendő mennyiségű uracilt tartalmazó antitumor készítmény tumorellenes hatásának javítására a potencírozó szer és a készítmény összekeverésével, mimellett a potencírozó szer hatóanyagként folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza az antitumor hatás javításához elegendő mennyiségben.

2. Tumorellenes készítmény, *azzal jellemezve*, hogy terápiásan hatásos mennyiségben tegafurt, az antitumor hatás javításához elegendő mennyiségben uracilt és az antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségben folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza.

3. A 2. igénypont szerinti tumorellenes készítmény, amely 0,02–10 mol uracilt és 0,05–10 mol folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza 1 mol tegafurra számítva.

4. A 2. igénypont szerinti tumorellenes készítmény, amely 0,1–8 mol uracilt tartalmaz 1 mol tegafurra számítva.

5. A 2. igénypont szerinti tumorellenes készítmény, amely 0,1–5 mol folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazza, 1 mol tegafurra számítva.

6. Emlős állatok daganatának kezelésében alkalmazott gyógyszer készlet, amely

(a) terápiásan hatásos mennyiségű tegafurt és az antitumor hatás javításához elegendő mennyiségű uracilt tartalmazó tumorellenes készítményt;

(b) a tumorellenes készítmény antitumor hatásának potencírozásához elegendő mennyiségű folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját tartalmazó készítményt, és

(c) az (a) készítménnyel egyidejűleg, előtte vagy utána beadott (b) készítmény beadására vonatkozó utasításokat tartalmaz

7. Eljárás emlős állatok daganatának kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy az emlős állatnak terápiásan hatásos mennyiségben tegafurt, az antitumor hatás javításához elegendő mennyiségben uracilt, és az antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségben folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be

8. Eljárás emlős állatoknak terápiásan hatásos mennyiségű tegafurt és az antitumor hatás javításához elegendő mennyiségű uracilt tartalmazó tumorellenes készítmény beadásából származó antitumor hatás potencírozására, *azzal jellemezve*, hogy az antitumor hatás potencírozásához elegendő mennyiségű folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját adjuk be ugyanannak a páciensnek.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a tumorellenes készítmény beadása előtt vagy után 4 órával adjuk be.

10. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a tumorellenes készítmény beadása előtt vagy után 2 órával adjuk be

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a folinsavat vagy gyógyászatilag alkalmazható sóját a tumorellenes készítménnyel egyidejűleg adjuk be.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Gyurcsekné Philipp Clarisse osztályvezető
ARCANUM Databases – BUDAPEST