

62.212/SZE

75530

KIVONAT

Gyógyhatású vegyületek

A találmány tárgya valamely muramil-peptid vegyület alkalmazása olyan szer előállításában, amely rák kialakulása előtti sérülés kezelésében alkalmazható. Továbbá valamely muramil-peptid vegyület alkalmazása valamely rákos megbetegedés megelőzésében használható szer előállításában.

A találmány szerint úgy járnak el, hogy a rák kialakulása előtti sérülésben szenvedő betegnek a muramil-peptid vegyület kezelésben hatásos mennyiségét adagolják.

jele. 2500 - 10000
(Gw all¹)

62.212/SZE

8 8 7 / 9 6

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyógyhatású vegyületek

A találmány tárgya muramil-peptidek alkalmazása rákos megbetegedés megelőzésére, beleértve a rák előtti állapot kezelését.

A rákos megbetegedés elnevezést olyan helyzet megjelölésére alkalmazzák, amikor abnormális sejtek alakulnak ki, amelyek gyorsan és nem szabályozott módon növekszenek, amely mód igen gyakran ráterjedő típusú. Az életfontosságú szerveken kialakuló rákos megbetegedés gyakran a beteg halálához vezet.

A rákos megbetegedések igen elterjedtek és feltételezik, hogy az emberek körülbelül 30%-a valamely életkorban valószínűleg ilyen betegséggel találkozik, és a rákos megbetegedés körülbelül 20%-ban az elhalálozás oka. A rákos megbetegedések szokásos kezelése az operáció és a radioterápia, azonban az újabb kutatások során a kemoterápiás vagy citotoxikus szerek kifejlesztését is elvégezték, amelyek a rákos sejteket károsítják vagy elpusztítják.

Az utóbbi években nagyobb figyelmet fordítottak arra, hogy a szövet elváltozások kialakulását megfigyeljék, amely elváltozások az ezt követő, a változás helyén kialakuló adott rákos megbetegedés veszélyét megnöveli. Különbféle ilyen elváltozásokat írtak le, amelyek például a bélfal módosulása (bélpolipok), ami általában a vastagbél illetve a végbél rák, nagyobb valószínűséggel történő kialakulására utal, a bőr elváltozásai (aktinikus szarusodás), amely a bőr karcinomával kapcsolatos, illetve a méhnyak condyloma, amely a méhnyakrák kialakulásával kapcsolatos. A szakember felismeri, hogy az ilyen elváltozások vagy szövetváltozások valószínűleg megelőzik a rákos megbetegedés kialakulását, és a rák kialakulásával hozhatók kapcsolatba, vagy a rákos megbetegedés igen nagy veszé-

lyét jelzik, mint rák előtti körülmények vagy sérülések. Néhány esetben az ilyen rák előtti elváltozások oka viszonylag jól ismert, mint például az aktinikus száradás esete, amely a túlzott napfényhatásból ered, vagy például humán papilloma vírusfertőzés, amely általában a méhnyak condyloma okozója (Cancer in Practice by G J G Rees, S E Goodman és J A Bullimore. Pub Butterworth-Heinemann, Oxford, 1993). Egyéb esetekben a rák előtti sérülés oka nem pontosan meghatározott.

A találmány tárgya bizonyos muramil-peptid vegyületek (MDP) alkalmazása rák megelőzésében, különösen a rák kialakulás előtti sérülések kezelésében.

A szakirodalomban régről ismert, hogy az immunrendszer nem specifikus stimulálása érhető el úgy, hogy a beteget baktérium hatásnak teszik ki, vagy baktérium sejtekből extrahált komponensek hatásának vetik alá. Az ilyen aktivítást kifejtő komponensekről megállapították, hogy a sejtfal cukortartalmú peptidjei, és biokémiai analízisük kiderítette, hogy ezek a peptidek peptidoglükán komponensek, amelyek a sejtfalban találhatók. A legkisebb hatásos szintetikus molekula egy N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamin vegyület volt (Merseur és munkatársai, Biochem. Biophys. Res. Comm. 66, 1326 (1975)), ezt a vegyületet igen gyakran muramil-dipeptid prototípusnak vagy prototípus MDP anyagnak nevezik.

Ezt követően a prototípusú muramil-dipeptid számos analóg vegyületét szintetizálták, amelyek közül néhányat javasoltak az immunrendszer helyreállításban történő alkalmazásra, vagy az immunrendszer nem specifikus stimulálásában történő felhasználásra. Ezek az analóg vegyületek, valamint maga a prototípus MDP egyaránt, mint muramil-peptid vegyületek ismertek (MDP).

A szakirodalomban néhány kísérletet végeztek, hogy MDP vegyületeket alkalmazzanak rák kezelésére és így például a Key és munkatársai, J. Natl.

Cancer Inst., 69(5), 1189-1198 (1982) közleményben leírták, hogy MDP-származékot tartalmazó liposzómával kezelhető a tüdő melanoma metastasis. Későbbi kutatásai során ugyanez a kutatócsoport az optimális körülményeket és a melanoma metastasis megszüntetésének limitjét vizsgálta, amely vizsgálatok során a liposzómába kapszulázott MDP-származékot, az MTP-PE vegyületet alkalmazták (Fidler és munkatársai, Cancer Immunol. Immunother., 21(3) 169-173 (1986)). Ezen túlmenően azt találták, hogy amennyiben nem liposzómába kapszulázott MTP-PE orális adagolását végezték ez mind a tüdőben, illetve a hashártya makrofágokban tumorcid hatást fejtett ki és alkalmas volt a tüdő és a nyirokmirigy metastasis kezelésére, azonban nem volt hatékony a jól kialakult melanoma metastasis megszüntetésében (Fidler és munkatársai, J. Immunol., 138(12), 4509-4514 (1987)).

Phillips és munkatársai, J. Biol. Response Modif., 6(6), 678-691, közleményükben olyan vizsgálatokat írtak le, hogy experimentális tüdő metastasist kezeltek liposzóma tartalmú lipofil MDP-analógok alkalmazásával. A vegyületeket experimentálisan indukált pulmonáris B16 melanoma tumorok esetében vizsgálták egerekben. Közleményükben, Kleinerman és munkatársai, J. Clin. Oncology, 9(2), 259-267 (1991), azonban azt írták le, hogy valószínűtlen, hogy az MDP-származék az L-MTP-PE önmagában is alkalmazható lenne metastasis betegségek kezelésében.

Néhány MDP vegyületet humán terápiában klinikai kísérletekben is alkalmaztak. Például Kleinerman és munkatársai (Kleinerman, ES, Cancer Immunol. Immunother, 34: 211-220, 1992) közleményükben leírták, hogy liposzóma formulált lipofil-analógok alkalmazásával tüdő metastasis kezelése lehetséges, amely tüdő metastasis osteosarcomában szenvedő betegekben alakult ki.

Annak ellenére, hogy a fenti kísérletek kimutatták, hogy az MDP vegyületek alkalmasak rák kezelésében történő alkalmazásra, és annak ellenére, hogy az MDP vegyületet körülbelül 20 éve fedezték fel, egyetlen példa sem található a szakirodalomban, amelyben MDP jelentősen előnyös hatását mutatták volna ki rákos megbetegedés kezelésében.

Kísérleteink során kimutattuk, hogy bizonyos muramil-peptid-származékok különösen hatásosan alkalmazhatók precancer sérülések kezelésében, azzal jellemezve, hogy az ilyen rák előtti sérülésben szenvedő betegnek egy muramil-peptid hatásos mennyiségét adagoljuk. A kezelési eljárás tehát egy prophylaktikus megközelítés a rákos betegségek kezelésében.

Nemcsak a fenti megközelítés számít újnak, hanem ezt bizonyítottan előnyös hatást fejt ki a betegben, mivel valamennyi esetben előnyösebb megakadályozni egy rák kialakulását, mint hosszú, veszélyes, kellemetlen és gyakran sikertelen kezelést végezni egy már kialakult rákos megbetegedés esetén.

A találmány tárgya valamely muramil-peptid vegyület alkalmazása, rák előtti sérülés kezelésére, alkalmas hatóanyag előállításában.

A hatóanyag bármely típusú rák előtti sérülés kezelésében alkalmazható, de különösen előnyösen alkalmazható a nyálkahártya vagy epitheliál (hámshóvel) rákos megbetegedéshez vezető rák kialakulása előtti sérülések kezelésében.

A találmány tárgya továbbá valamely muramil-peptid vegyület alkalmazása hatóanyag előállításában, amely valamely rákos megbetegedést megelőző kezelésében alkalmazható.

Ismét a hatóanyag bármely típusú rákos megbetegedést megelőző kezelésére alkalmazható, azonban leghatásosabban a hámshóvel és a nyálkahártya eredetű rákos megbetegedések megelőző kezelésében használható. A ható-



anyag megelőző aktivitása néhány esetben abban áll, hogy rák előtti sérülések kezelésében alkalmazzuk, azonban lehetnek olyan esetek is, amikor a hatóanyag megelőző hatást fejt ki, olyan betegekben, akik rák kialakulás veszélyben vannak, azonban nem rendelkeznek rák előtti sérülésekkel.

Egyes muramil-peptid vegyületek felhasználásában a vegyületek pirogén volta nehézségeket okoz. A pirogén (lázkeltő) hatást megfelelő formulák segítségével csökkenthetjük (például az US-A-4522811 számú és US-A-4684625 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben leírt liposzóma készítmények), általában azonban előnyösen a jelen találmány szerinti alkalmazásban olyan muramil-peptid vegyületet választunk, amely alacsony, magával eredő pirogén hatású.

A találmány szerinti eljárásban számos muramil-peptid vegyületet alkalmazhatunk és ezek az (I) általános képletű anyagok, ahol az általános képletben

- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-22 szénatomos acilcsoport;
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1-22 szénatomos acilcsoport;
- R³ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- R⁴ jelentése 1-21 szénatomos alkilcsoport vagy 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport;
- R⁵ jelentése hidrogénatom; és
- R⁶ jelentése egy aminosav-maradék vagy egy 2-6 aminosav-maradékból felépített lineáris peptidcsoport, amelyben legalább az aminosav-maradékok egyike kívánt esetben lipofilcsoport szubsztituenst tartalmazhat.

Az R¹ és R² csoportok esetében előnyös acilcsoportok az 1-5 szénatomos acilcsoportok, mint például acetyl csoport; az acilcsoport szénatomszámának megadása során ebbe a szénatomszámba nem értjük bele a karbonilcsoport

szénatomját. Előnyös R^3 alkilcsoportok, az 1-4 szénatomos alkilcsoportok, mint például a metilcsoport és az etilcsoport. Előnyös R^4 alkilcsoportok az 1-6 szénatomos alkilcsoportok, különösen előnyösen az 1-4 szénatomos alkilcsoportok, mint például metilcsoport vagy etilcsoport; előnyös arilcsoport a fenilcsoport.

R jelentése előnyösen mono-, di- vagy tri-peptid. A legközelebbi peptid-maradék (vagy az egyetlen peptid-maradék, amennyiben csak egy található a molekulában) előnyösen egy L-aminosav-maradék.

Ilyen aminosav-maradékok lehetnek például:

L-alanil-csoport,

L-valil-csoport,

L-leucil-csoport,

L-izoleucil-csoport,

L- α -amino-butilil-csoport,

L-szeril-csoport,

L-treonil-csoport,

L-metionil-csoport,

L-ciszteinil-csoport,

L-fenil-alanil-csoport,

L-tirozil-csoport,

L-triptofanil-csoport,

L-lizil-csoport,

L-ornitil-csoport,

L-arginil-csoport,

L-hisztidil-csoport,

L-glutamil-csoport,



L-glutaminil-csoport,
L-aszpartil-csoport,
L-aszparaginil-csoport,
L-prolil-csoport,
L-hidroxi-prolil-csoport.

Előnyös ilyen savmaradék-csoport az L-alanil-csoport, továbbá az L-treonil-csoport.

A peptid közelebbi végén található második, az azt következő, aminosav előnyösen D-konfigurációjú. Ez előnyösen savas jellegű és lehet például D-glutaminsav, vagy D-aszparaginsav, vagy egy mono-, di- vagy kevert-1-22 (előnyösen 1-6) szénatomos alkil-észter, vagy amid, vagy 1-4 szénatomos alkil-amid-származék. (Az úgynevezett „kevert” elnevezés alatt azt értjük, amennyiben az egyik karboxilcsoport amidált, a másik pedig észterre alakított. Előnyösen alkalmazható csoportok a D-izoglutamin és a D-glutamát.)

A peptidlánc közeli végétől számított harmadik aminosav-maradék, amennyiben ilyen maradékot tartalmaz a peptid, előnyösen L-konfigurációjú, mint ahogy ezt korábban a legközelebbi aminosav-maradéokra leírtuk. Előnyös ilyen csoportok lehetnek az L-alanil-csoport és az L-lizil-csoport.

Az aminosav-maradék vagy a lineáris-peptid kívánt esetben legalább egy lipofilcsoport szubsztituensét tartalmaz. A lipofilcsoport lehet 10-22 szénatomos acilcsoport, mint például sztearoilcsoport vagy di-(10-22 szénatomos acil)-sn-glicero-3'-hidroxi-foszferiloxi-csoport, ahol például mindenegyes 10-22 szénatomos acilcsoport lehet palmitoilcsoport. A lipofilcsoport más esetben lehet (vagy amennyiben egynél több szubsztituens van jelen a molekulában) 1-10 szénato-

mos észtercsoport, mint például 2-6 szénatomos észtercsoport, például butil-észter-csoport.

Az (I) általános képletű vegyület körébe tartozó muramil-dipeptidek például az alábbi vegyületek:

muroctasin, más néven MDP-Lys (L18) N²-(N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil)-N⁶-sztearoil-L-lizin;

MTP-PE (N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil-L-alanil-2-(1',2'-dipalmitoil-sn-glicero-3'-hidroxifoszforiloxi)-etilamid, mononátrium);

murabutid (N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutamin- α -N-butyl-észter); és

t-MDP (N-acetil-muramil-L-treonil-D-izoglutamin).

A muroctasin előállítási eljárást leírták az EP-A-0021367 számú és az US-A-4317771 számú szabadalmi bejelentésekben. Az MTP-PE előállítási eljárását leírták az EP-A-0025495 számú szabadalmi bejelentésben. A murabutid előállítási eljárását leírták Lefrancier és munkatársai, J. Med. Chem., 25, 87 (1982) közleményükben. A t-MDP a szakirodalomban ismert eljárásokkal állítható elő. A muramil-peptid vegyületek előállítási eljárásait az alábbi számú szabadalmi bejelentésekben részletesen leírták BE-A-0834753, DE-A-0834754, BE-A-0847103, BE-A-0849214, DE-A-2710455, DE-A-2922533, DE-A-2747379, DE-A-2912865, FR-A-2355505, FR-A-2358159, FR-A-2375249, EP-A-0004512, EP-A-0002677, JP-A-54063016, JP-A-54073729, JP-A-55019236, US-A-4082735 és US-A-4082736. (A prototípus muramil-dipeptid előállítási eljárást a DE-A-2450355 számú és az US-A-4235771 számú szabadalmi bejelentésekben írták le). Valamennyi megadott közleményt és bejelentést referenciaként adjuk meg.

Nem valamennyi muramil-dipeptid alkalmazható a találmány szerinti eljárásban, amely az (I) általános képlettel jellemezhető. Számos muramil-dipeptid a

(II) általános képlettel jellemezhető, amelyet a találmány szerinti alkalmazásban különösen előnyösen alkalmazható vegyületek, ahol az általános képletben

R jelentése egy aminosav-maradék vagy lineáris peptid, amely 2-6 aminosav-maradékot tartalmaz és az aminosav-maradékok legalább egyike kívánt esetben lipofilcsoport szubsztituenszt tartalmaz; és

n jelentése 1 vagy 2.

Az alkalmazható vegyület lehet a (II) általános képletű vegyület anomer formája. Az R előnyös jelentését az (I) általános képlettel kapcsolatban adtuk meg. Különösen előnyösen R jelentése egy olyan peptid, amely a prototípus MDP vegyületben található peptidnek felel meg (L-Ala-D-isoGln). Más esetben előnyös vegyületekben R jelentése lehet L-Ala-D-Glu.

n jelentése az általános képletben előnyösen 1.

A (II) általános képletű vegyületeket leírták az US-A-4395399 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben és az ott leírt előnyös vegyületek különösen előnyösek a jelen találmány tárgykörében is. Ezen túlmenően a találmány szerinti alkalmazásban az általános képletben R jelentése a fentiek szerint lipofil-szubsztituenssel ellátott csoport lehet.

A jelen találmány szerinti eljárásban különösen előnyösen alkalmazható vegyületek a (II) általános képletű anyagok és ezek közül is a GMDP képletű N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamin (GMDP).

A (II) általános képletű fenti vegyületet, amelyet az US-A-4395399 számú szabadalmi bejelentésben írtak le, továbbá glycopin névvel is jelölik, és ez már preklinikus toxicitás tesztvizsgálatra illetve farmakokinetikus vizsgálatra is került, amely vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy az USSR (Szovjetunióba, mivel ez még ebben az időszakban zajlott) klinikai alkalmazásra engedélyt kapjanak. Az

egerekben végzett akut toxicitás vizsgálat, amelyet LD₅₀ tesztvizsgálattal mértek 7 g/kg. Ez az adat azt jelzi, hogy a vegyület csaknem egy nagyságrenddel kevésbé toxikus, mint a muroctasin, amelynek LD₅₀ értéke egérben 625 mg/kg, és amelynek terápiás alkalmazása nem előnyös mellékhatásokkal, mint például lázzal jár.

A GMDP pirogenitikus hatása körülbelül 50%-a, mint a MDP pirogén hatása és így klinikai értékelése nem akadályozott, bizonyos körülmények között előnyösebb egy kevésbé pirogén analóg alkalmazása. Ilyen analóg rendelkezésre áll és például az N-acetil-D-glükózaminil-(β1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutaminsav (GMDP-A), amely a (III) képletű vegyület, és leírták az US-A-4395399 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, itt a leírásban a GMDP-A képlettel jelöljük.

A (II) általános képletű vegyületek közül további előnyös vegyületek az alábbiak:

N-acetil-D-glükózaminil-(β1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-L-izoglutamin (GMDP-LL), amelyet a GMDP-LL képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükózaminil-(β1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutamin n-butil-észter (GMDP-OBu), amelyet a GMDP-OBu képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükózaminil-(β1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil-L-lizin (GMDP-Lys), amelyet a GMDP-Lys képlettel jelölünk.

Az N^α-[N-acetil-D-glükózaminil-(β1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil]-N^ε-sztearoil-L-lizin (GMDP-Lys(St)), amelyet a GMDP-Lys(St) képlettel jelölünk.



Egyéb alkalmazható vegyületek az alábbiak:

Az N^{ϵ} -[N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-glutamil]- N^{ϵ} -sztearoil-L-lizin, amelyet a GMDPA-Lys(St) képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutaminsav dibenzil-észter, amelyet a GMDPA(OBz1)₂ képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-N-metil-L-alanil-D-izoglutamin, amelyet a Me-GMDP képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz)-(L-alanil-D-izoglutamin), amelyet a (GMDP)₂ képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-(L-alanil-D-glutaminsav), amelyet a (GMDPA)₂ képlettel jelölünk.

Az N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-(L-alanil-D-izoglutaminil-L-lizin), amelyet a (GMDP Lys)₂ képlettel jelölünk.

A N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-[L-alanil-D-izoglutaminil- N^{ϵ} -sztearoil-L-lizin], amelyet a [GMDP-Lys(St)]₂ képlettel jelölünk.

A N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamin 1-adamantil-észter, amelyet a GMDP-Ad képlettel jelölünk.

L-treonil- N^{ϵ} -[N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-izoglutaminil]-L-lizil-L-prolil-L-arginin, amelyet a GMDP-tuftsín E képlettel jelölünk.

A N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-izoglutaminil-L-treonil-L-lizil-L-prolil-L-arginin, amelyet a GMDP-tuftsín A képlettel jelölünk.

A N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- α -D-glutamil-L-lizil-L-treonil-N^ε-sztearoil-L-lizil-L-prolil-L-arginin, amelyet a GMDPA-tuftsín lipofil képlettel jelölünk.

A N^ε-[N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-izoglutaminil]-L-lizil-L-hisztidil-L-glicin-amid, amelyet a GMDPA-bursin képlettel jelölünk.

A N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil-L-glutamil-L-triptofán, amelyet a GMDP-thymogen I képlettel jelölünk.

A N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil- ϵ -amino-hexanoil-L-glutamil-L-triptofán, amelyet a GMDP-thymogen II képlettel jelölünk.

A N^ε-[N-acetil-D-glükozaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil]-N^ε-sztearoil-L-lizil-L-glutamil-L-triptofán, amelyet a GMDP-thymogen III képlettel jelölünk.

A N-acetil-muramil-L-treonil-D-izoglutamin, amelyet a Thr-MDP képlettel jelölünk.

A N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutamin n-butil-észter, amelyet a Murabutide képlettel jelölünk.

A fenti szerkezeti képletekben az alábbi rövidítéseket alkalmaztuk:

- Bzl - benzilcsoport;
- Me - metilcsoport;
- Ahx - ϵ -amino-hexanoil-csoport.

A legelőnyösebb vegyület a GMDP, majd ezt követi a GMDP-A és a murabutide.

A (II) általános képletű glükózaminil-muramil-dipeptideket viszonylag olcsón és elég nagy mennyiségben állíthatjuk elő az US-A-4395399 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírt eljárással. A leírt eljárás azon alapszik, hogy a diszaccharid-komponenst a *Micrococcus lysodecticus* baktériumból extrahálják és tisztítják, majd ezt követően egy dipeptidhez kémiai kötéssel kapcsolják. A dipeptidet például szokásos peptid kémia segítségével állíthatjuk elő. Ezen túlmenően a diszaccharid természetesen ugyanilyen jó eljárással kémiai is szintetizálható a szokásos cukorkémiai eljárások alkalmazásával.

Az (I) és (II) általános képletű fent leírt vegyületek további előnye, hogy ezek vízoldhatóak, amelyek a betegeknek történő adagolásukat megkönnyíti.

A MDP profilaktikus alkalmazhatósága abból ered, hogy a vegyületek hatásosak a rák előtti állapotok kezelésében.

Ilyen rákot megelőző állapot például a méhnyakrák esete, ahol a rákot valószínűleg a papillomák kialakulása iniciálja, amely egy humán papilloma vírus törzs fertőzéséből ered. A papillomákat könnyen kimutathatjuk és általában alluterezéssel (kiégetés) vagy folyékony nitrogénnel, és ezt követő sebészeti eltávolítással kezelik. Azonban amennyiben ezeket nem kezelik a papilloma neoplasiává fejlődik és ebből pedig méhnyakrák alakul ki, amelyet ezután igen nehéz kezelni. Mivel a méhnyakrákban szenvedő nők mortalitási aránya igen magas nagyon is szükséges a neoplasia kialakulásának megakadályozása. A papillomák profilaktikus kezelése bizonyos sikerrel járhat, de a sebészeti kezelés nem teljesen biztosítja, hogy ezek újra nem alakulnak ki. Bizonyítékok vannak

arra, hogy a vastagbél-, végbélrák, amely legtöbb esetben adenokarcinoma, a hámréteg felületéből ered és ez egy más típusú rák, amely jóindulatú rákot megelőző sérülésekből eredhet a bélpolipok esetében.

Egyéb rákot megelőző sérülések lehetnek (megadjuk az ezekből eredő rosszindulatú betegség nevét), amelyek a találmány szerinti módon kezelhetők az alábbiak: nemiszervekkel kapcsolatos szemölcsök (méhnyakrák); anális szemölcsök (anus rákos elváltozás); bélpolipok (vastagbél-, végbélrák); actinás keratozis (vazális, pikkelyes sejt karcinómák és melanómák); Queyrat erythroplasia (hímvesző pikkelyes karcinoma); Bowens betegség (hímvesző pikkelyes karcinoma); hímvessző szemölcsök (hímvesző rák); leukoplacia (vulva rák); lichen planus (orális nyálkahártyarák); mirigy daganatos gyomor polipok (gyomor rák); papillomák a kollag hámszövetben (hólyag karcinoma); nyelőcsövi papillomák (nyelőcső pikkelyes karcinoma).

A fenti lista azonban csak példaként szolgál és beleértendő, hogy a jelen találmány szerinti alkalmazás elsősorban bármely olyan rák előtti sérülés kezelésére alkalmas, amelyből valószínűleg nyálkahártya vagy hámszövet rák alakul.

Valamely fenti típusú rák esetében általában előnyösebb és hatásosabb a rák kialakulás előtti állapot kezelése a neoplasia kialakulása előtt, mint a neoplasia megjelenése után a rák kezelése.

Megjegyezendő, hogy a fent megadott példák valamennyien hámszövet vagy nyálkahártya szövet rákos esetek. Feltehető, hogy az MDP vegyületek azért hatásosak a nyálkahártya és hámszövet eredetű betegségek kezelésében, mivel legalább részben ezek a nyálkahártya immunitás stimuláló aktivitású anyagok. Részletesebben azt találtuk, hogy az IgA koncentráció különösen magas olyan betegek esetében, akiket GMDP és GMDP-A vegyületekkel kezeltünk, azonban

ki kell jelenteni, hogy a jelen találmány szerinti alkalmazás hatásossága nem függ a fenti elmélet érvényességétől.

Feltételezések szerint a MDP vegyületek különösen előnyösen alkalmazhatók olyan hatóanyagok előállítására, amely a méhnyak papilloma, az anus papilloma vagy a vastagbél-, végbél-terület papilloma kezelésére, vagy a bőr vagy orális nyálkahártya rák előtti állapotának kezelésére alkalmas. Ezek a hatóanyagok ebből eredően alkalmasak a fent említett rákos betegségek megelőző kezelésére.

Bizonyos esetekben a rákot megelőző állapot kezelése MDP vegyületekkel azt eredményezi, hogy a rákot megelőző körülmények eltűnnek, de lehetséges, hogy a kezelés egyszerűen csak megelőzi a neuoplasia (daganat) kialakulását.

Bizonyos esetekben a rákot megelőző állapot kezelése MDP analógokkal önmagukban történik. Más esetekben a MDP analóggal végzett kezelés kiegészítő vagy segéd terápiaként alkalmazzuk, amelyet úgy hajtunk végre, hogy emellett még sebészeti, krio-sebészeti, lézer elpárologtatásos, kemoterápiás, immunterápiás vagy radiációs terápiát is alkalmazunk.

Az a megfigyelés, hogy az MDP vegyületek alkalmasak rákot megelőző körülmények kezelésében való felhasználásra különösen meglepő, mivel ezen a területen már igen nagyfokú kutatásokat folytattak az MDP vegyületek rákos megbetegedés kezelésében történő alkalmazásra anélkül, hogy ez a megállapítás bárhol is közlésre került volna.

A találmány szerinti alkalmazás különösen előnyösen alkalmazható a fent említett rákos megbetegedés típusok esetében.

Bizonyos esetekben a rákos megbetegedések nem kapcsolhatók detektálható rákot megelőző sérülésekhez, azonban a gyógyszerészetben és gyógyá-

szatban felismert, hogy különféle endogén jelek rendelkezésre állnak és ezek a jelek általában genetikai típusúak. Ez a genetikai jel jelzi, hogy bizonyos mértékben hordozzák az adott típusú rák kialakulásának veszélyét.

Ebből eredően az MDP vegyületek adagolhatók olyan betegeknek is, akik ilyen marker genetikai kódot hordoznak, továbbá amelyek igen nagy veszélyben vannak a rákos betegség kialakulása vonatkozásában, és ezt a kezelést profilaktikus módon a rák kifejlődésének megakadályozására végezhetjük. A rákos megbetegedés veszélyében szenvedő betegek például a genetikus markert hordozó egyedek, a betegséget családi kórtanban hordozó betegek, vagy olyan személyek, akik egy nagyon veszélyes környezetben dolgoznak, például magas sugárzási koncentrációjú térben végzik munkájukat.

A találmány tárgya továbbá valamely muramil-peptid alkalmazása egy hatóanyag előállítására, amely hatóanyag alkalmas rákos megbetegedés megelőzésére olyan betegekben, akik endogén markert hordoznak a rák kialakulására, vagy egyébként valamilyen módon nagy valószínűséggel rákos megbetegedést szerezhetnek.

A fenti típusú megelőző alkalmazás nem hasonlítható össze a szokásos rák terápiákkal. A radiokémiai illetve kemoterápiai kezelés egyaránt mellékhatásokkal rendelkezik, amelyek igen súlyosak lehetnek és ezt egy egészséges személy nem tolerálja, például nem alkalmazhatók olyan személyek esetében, akik jelenleg nem betegek, csak nagy valószínűséggel betegekké válhatnak.

A találmány szerinti vegyületek adagolási útja természetesen függ a rákot megelőző sérülés típusától illetve a kezelendő rák típusától. Jellemző adagolási út lehet az orális adagolás (amely alkalmas valamennyi rákot megelőző sérülés vagy rákos megbetegedés kezelésére, különösen olyan sérülések kezelésére,

amelyek rákos megbetegedési előttiék illetve olyan rákos megbetegedések kezelésére, amelyek a szájban illetve a bél-, gyomorrendszerben fordulnak elő); az adagolás lehet vaginális (a méhnyakrák és ezzel kapcsolatos rákos megbetegedés előtti sérülések kezelésére); rektális (például az alsó bélrendszer rákos megbetegedést megelőző sérülései, különösen a vastagbél-, végbélrák és az anulus rákos megbetegedés kezelésére); továbbá lehet topikális, azaz helyi, vagy transzdermális adagolás (például a bőr illetve az orális nyálkahártya rákos illetve rákos megbetegedést megelőző sérüléseik kezelésére). A fenti adagolási módok az előnyös adagolások, de természetesen a vegyületeket alkalmazhatjuk parenterális például intravénás vagy intramuszkuláris injekció formájában is. Ezen túlmenően a vegyületeket katéterrel vagy más eszközzel is bejuttathatjuk a tumor helyére például a papillomákhoz, a húgyhólyagban, vagy a vaginába illetve a méhbe, méhnyakrák esetében.

Az orális adagolási formák lehetnek tabletták, kapszulák vagy emulziók, attól függően, hogy a kezelendő rákos megbetegedés hol helyezkedik el. Bizonyos esetekben kívánatos lehet, hogy egy késleltetett hatóanyag kibocsátású formát alkalmazzunk és így biztosítsuk, hogy az aktív hatóanyag kibocsátása addig nem történik meg, amíg a formált alak a kívánt helyet el nem éri a testben. A formált alakok ezen túlmenően egyéb alkotóelemeket is tartalmazhatnak és a tablettákban általában egy vagy több alkalmas hordozóanyag is jelen van. Jellemző hordozóanyagok lehetnek például a laktóz, a szaccharóz, a burgonyakeményítő, a kalcium-sztearát és a metil-cellulóz.

Az injektálható készítmények a GMDP vagy a GMDP-A oldatát tartalmazhatják vagy más esetben a vegyületeket liposzómába, kapszula formába alkalmazhatjuk és így alakíthatunk ki injektálható készítményt.

A vaginális és rektális adagolási formák lehetnek pesszáriumok és kúpok. Valószínű, hogy ezek a készítmények ezentúlmenően egyéb hordozóanyagokat illetve kiserelőanyagokat is tartalmaznak, amely anyagok a szakember számára ismeretesek.

A transzdermális és az egyéb helyi alkalmazású készítmények lehetnek például kenőcsök, krémek vagy lemosóoldatok és ezek is természetesen szakirodalomban ismert segédanyagokat és hordozóanyagokat is tartalmazhatnak.

Abból a célból, hogy a vegyület bőrbe való bejutását elősegítsük előnyös lehet a különösen lipofil analógok alkalmazása. Más eljárás szerint a vegyületek bőr permeabilitását úgy lehet módosítani, hogy segédanyagokat alkalmazunk a készítményben, ezen túlmenően alkalmazhatunk elektromos feszültségkülönbséget is abból a célból, hogy a töltött részecskéket a bőrbe juttassuk. A transzdermális adagolású készítmények esetében a formált alak például transzdermális tapaszba vagy hasonló eszközbe foglalható.

A vaginális, rektális és helyi, további transzdermális készítmények valamennyien új formák és ezek is a találmány tárgyát képezik. Ebből a szempontból a találmány tárgya, amely azzal jellemezhető, hogy valamely muramil-peptidet tartalmaz, továbbá gyógyszerészetileg elfogadható kiserelő- vagy hordozóanyagokat tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a készítmény alkalmas helyi, transzdermális, rektális vagy vaginális úton történő hatóanyag adagolásra.

Jellemző helyi és transzdermális adagolású készítmények, mint fent leírtuk, különösen előnyösek arra, hogy a bőr rákos megbetegedés megelőző kezelésére alkalmazzuk, és a muramil-peptideket helyi alkalmazású napfényszűrő készítményben is alkalmazhatjuk, mint a bőr rák kialakulása elleni további védőanyagot.

Az adagolás pontos dózisát a kezelőorvos vagy az orvos határozza meg. Általában az átlagos napi dózis 0,1 - 100 mg/nap (vagy /tabletta vagy egyéb egységdózis). Általában a 0,5 mg - 50 mg/nap dózis határt alkalmazzuk (amely lehet /tabletta vagy egyéb egységdózis érték is), és az előnyösen alkalmazható napi dózis körülbelül 1,0 mg - 10 mg közötti.

A találmány szerinti alkalmazást és készítményeket az alábbi példákon részletesen bemutatjuk, valamint a csatolt ábrák is illusztráljuk, ahol az ábrák jelentése a következő:

1. ábra: hisztogram, amely bemutatja a GMDP hatását a méhnyak nyálkahártya Ig tartalmára olyan betegek esetében, amelyek a méhnyakban HPV fertőzésben szenvednek;
2. ábra: hisztogram, amely bemutatja a GMDP hatását a szérum Ig koncentrációjára olyan betegek esetében, akik a méhnyakban HPV fertőzésben szenvednek; és
3. ábra: hisztogram, amely bemutatja a GMDP hatását a lymphocita szubpopulációban a méhnyakban HPV fertőzésben szenvedő betegek esetében.

1. ábra

GMDP kezelés alkalmazása a méhnyak rákos megbetegedés előtti Humán Papilloma Vírus (HPV) fertőzések kezelésében

Eljárás

A vizsgált csoport 50 nőből állt, akik 20 és 30 évesek voltak (átlagéletkor 26,7), és akik a méhnyakban HPV fertőzöttek. A betegség hossza 1-3,5 év közötti volt. Harminc kezelt nőnek a kezelés részeként kombinációban GMDP hatóanya-

got adagoltunk, húsz más nőnek a kombinált terápiában placebo vegyületet adagoltunk. A méhnyak szekréció Ig tartalmának változását a menstruációs ciklus során szabályoztuk, és a kezelést a menstruációs ciklus kezdetét követően 8-10 nappal kezdtük el.

A kezelés megkezdésekor számos immunológiai paramétert mértünk; mértük az immunoglobulin (Ig) tartalmát a szérumban (radiális immunodiffúzióval), az Ig nyálbani koncentrációját illetve a genitális traktus kiválasztását (ELISA), az immunsejtek szubpopulációit (immuno-citofluorimetria) segítségével.

Ezt követően a betegek a mellékes baktérium fertőzés kezelésére szokásos antibiotikum kezelésben részesültek; a HPV fertőzött méhnyaki epithelium (condyloma) lebontását lézer és cryoterápia segítségével végeztük, valamint immunoterápiát alkalmaztunk 1 mg GMDP adagolásával, amelyet 10 napon át orálisan naponta adagoltunk. A kontroll betegek a GMDP helyett placebo vegyületet kaptak.

A végső GMDP (vagy placebo) kezelést követően három nappal a betegeket ugyanolyan, a fent már leírt, immunológiai vizsgálatnak vetettük alá. A HPV fertőzés klinikai progressziójának követési vizsgálatát végeztük.

A HPV fertőzés mentes nők esetében az immunológiai paraméterek kontroll értékeit is mértük. Az ilyen kontroll személyek 20-30 év közöttiek voltak és átlagéletkoruk 25,6 év volt.

Eredmények:

Klinikai eredmények:

A követési periódus alatt a kezelés eredményét hüvelytükrözés és citológiai vizsgálat alapján értékeltük. Amint az 1. táblázatban bemutatjuk az olyan

betegek esetében, aki GMDP kiegészítő kezelést kaptak a lézer és a cryoterápiás kezelés mellett a kúra sebességének növekedése tapasztalható.

1. táblázat: A GMDP hatása a kúrára és a HPV fertőzés visszatérésére a méhnyak kezelési csoportban

Kezelt csoport		
	GMDP	Placebo
A csoportokba szereplő személyek száma	30	20
Klinikai eredmény		
Teljes gyógyulás	27 (90%)	13 (65%)
HPV fertőzés visszatérése	3 (10%)	7 (35%)

Immunológiai eredmények:

A normál kontroll csoportok számos eltérést mutattak a betegek között a kezelési periódus előtt (2. táblázat). A placebo kezelések (lézer vagy cryoterápia alkalmazott immunoterápia nem alkalmazott) nem mutattak semmilyen eltérést a kezelés előtt illetve a kezelés után. A GMDP csoport számos, jelentős, a kezeléshez kapcsolódó változást mutatott. Ebben a csoportban az IgA és a sIgA koncentráció alsó értéke a méhnyak nyálkahártyában megnövekedett és az utóbbi esetben meghaladta a normál kontroll csoportban tapasztalt értéket.

Számos, a GMDP adagolással kapcsolatos változást figyeltünk meg a vér sejtszám értékben illetve az altípusok eloszlásában. A fertőzött betegek jelentősen alacsonyabb leukocita számmal rendelkeztek, mint a nem fertőzött kontroll csoport. Ezt a számot a GMDP kezelés megnövelte, de a placebo csoportban ilyen növekedést nem tapasztaltunk. Az összlímocita szám a GMDP kezelés

esetében ugyancsak növekedett, valószínűleg a T-sejtek (CD3+ve) számának növekedése miatt, különösen a CD4+ve szám növekedett.

Következtetések:

A GMDP adagolása HPV méhnyak fertőzött betegek számára jelentős változást eredményezett az immunológiai paraméterekben. Ezek valószínűleg annak következményei, hogy a párhuzamos GMDP terápia egy javult gyógyulási arányt hozott magával.

2. táblázat: A méhnyakban HPV fertőzött betegek esetében az immunoglobulin koncentrációk (mg/dl)

	Nem fertő- tözött kont- roll csoport	GMDP		Placebo	
		Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés előtt	Kezelés után
Szérum					
IgA	169,3	216,0*	228,7	221,0*	217,0
	±11,0	±16,8	±18,2	±15,3	±20,0
IgM	112,7	123,8	160,8**	133,2	129,8
	±16,2	±10,4	±11,2	±12,1	±10,2
IgG	1375	1424	1258**	1442	1386
	±88	±48	±51	±52	±45

2. táblázat folytatása

	Nem fertő- tőzött kont- roll csoport	GMDP		Placebo	
		Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés előtt	Kezelés után
Méhnyak nyálkahártya					
IgA	6,08	3,15*	5,96**	3,28*	3,08
	±0,86	±1,08	±1,05	±0,68	±1,23
IgM	0	3,18	1,8	3,25	3,31
		±2,21	±1,65	±2,01	±2,34
IgG	15,42	9,57*	12,01	10,01*	8,4
	±1,32	±2,19	±3,01	±2,30	±3,05
SIgA	7,19	3,80*	19,4**	4,01*	3,75
	±0,62	±0,84	±3,11	±0,76	±0,81
IgD	0,26	0,326	0,315	0,341	0,29
	±0,11	±0,16	±0,17	±0,19	±0,21
Nyál					
IgA	3,07	11,45*	13,16	10,89*	10,1
	±0,62	±3,48	±2,98	±3,91	±3,71
IgM	0	3,17	1,65	2,89	3,07
		±1,05	±1,11	±1,49	±2,01
IgG	6,07	16,19*	15,05	15,45	13,02
	±0,79	±4,01	±4,88	±4,3	±4,13
sIgA	12,4	26,53*	25,46	24,3*	27,05
	±1,46	±5,23	±4,96	±5,11	±6,12

* - Nem fertőzött kontroll csoport összehasonlítása a beteg csoporttal a terápia előtt ($p < 0,01$).

** - Beteg csoport összehasonlítása a kezelés előtti illetve kezelés utáni állapotban ($p < 0,01$).

3. táblázat: A méhnyakban HPV fertőzött betegek esetében a vér sejt populációi

	Nem fertő- tözött kont- roll csoport	GMDP		Placebo	
		Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés előtt	Kezelés után
Leukociták					
abszolút érték	5615	4432*	5723**	4513*	4374
	±200	±310	±304	±270	±265
Limfociták					
%	35,4	34,11	35,77	35,01	34,80
	±2,86	±3,16	±2,68	±2,73	±2,8
abszolút érték	1988	1511*	2046**	1579*	1521
	±161	±140	±153	±123	±122
CD3+ve					
%	60,4	55,8	59,12	54,9	55,1
	±3,4	±4,1	±3,6	±3,81	±3,71
abszolút érték	1201	843,1*	1210**	886,8*	837,9
	±67,6	±61,9	±73,7	±60,2	±56,4
CD4+ve					
%	40,3	34,6	41,8	33,7	32,0
	±3,2	±3,1	±3,8	±3,17	±2,97
abszolút érték	801,2	522,8*	855,2**	532,1*	486,6
	±63,6	±46,8	±75,7	±50,1	±45,2
CD8+ve					
%	21,8	24,2	20,3	25,1	23,8
	±4,1	±2,87	±3,17	±3,08	±3,2
abszolút érték	433,4	365,7	415,3	402,8	361,9
	±81,6	±43,4	±64,9	±49,4	±48,7
B-cells					
%	5,14	5,30	5,08	5,28	5,4
	±1,05	±0,8	±1,07	±0,96	±1,1
abszolút érték	102,6	80,1	103,8	82,26	82,12
	±20,8	±12,1	±21,7	±15,0	±16,7

3. táblázat folytatása

	Nem fertő- tözött kont- roll csoport	GMDP		Placebo	
		Kezelés előtt	Kezelés után	Kezelés előtt	Kezelés után
CD16+ve					
%	12,4	16,3	13,1	15,6	16,1
	±2,2	±2,1	±2,3	±3,1	±2,87
abszolút érték	246,5	246,3	268,1	246,3	244,8
	±43,4	±31,7	±47,1	±48,9	±43,6

* - A nem fertőzött kontroll csoport összehasonlítása a beteg csoporttal a terápia előtt ($p < 0,01$).

** - A beteg csoportok összehasonlítása kezelés előtti és kezelés utáni állapotban ($< 0,01$).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Valamely muramil-peptid vegyület alkalmazása hatóanyag előállítására, amely alkalmas rákos betegség kialakulása előtti sérülés kezelésére.
2. Valamely muramil-peptid vegyületet alkalmazása rákos megbetegedést megelőző kezelésében alkalmazható hatóanyag előállítására.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, amelynek során a kezelt rákos megbetegedés egy hámszövet vagy nyálkahártya eredetű rákos megbetegedés.
4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a kezelt betegség lehet méhnyakrák, vastagbél-, végbélrák, anus rák, bazális vagy pikkelyes sejt karcinoma, melanoma, hímvestző pikkelyes karcinoma, penis rákos megbetegedés, vulva rákos megbetegedés, orális nyálkahártya megbetegedés, gyomorrák, hólyag karcinoma vagy nyelőcsövi karcinoma.
5. Valamely muramil-peptid vegyület alkalmazása bőrrák megelőző kezelésében használható szer előállításában.
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a muramil-peptid vegyületet sebészeti beavatkozással, kemoterápiával, immunoterápiával vagy radiációs terápiával kombinációban alkalmazzuk.
7. Valamely muramil-peptid alkalmazása rákos megbetegedést megelőző kezelésére alkalmas szer előállításában, amely kezelést olyan betegben alkalmazhatjuk, amely rák endogén markert tartalmaz vagy más módon rákos körülmény kialakulásának rizikójában szenved.



8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott muramil-peptid vegyület valamely (I) általános képletű anyag, ahol az általános képletben

- R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-22 szénatomos acilcsoport;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-22 szénatomos acilcsoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;
 R^4 jelentése 1-21 szénatomos alkilcsoport vagy 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport;
 R^5 jelentése hidrogénatom; és
R jelentése valamely aminosav-maradék vagy egy 2-6 aminosav-maradékból felépülő lineáris peptid, ahol a maradékok legalább egyike kívánt esetben lipofilcsoporttal szubsztituált.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, amelynek során az (I) általános képletben az alábbi szubsztituensek bármely vagy valamennyi összeférhető kombinációja van jelen:

- R^1 és R^2 mindegyikének jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos acilcsoport, mint például acetilcsoport;
 R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint például metilcsoport vagy etilcsoport;
 R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, mint például metilcsoport vagy etilcsoport vagy fenilcsoport;
R jelentése mono-, di- vagy tri-peptid.

10. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott muramil-peptid vegyület:



muroctasin, más néven MDP-Lys (L18) (N^2 -(N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil)- N^ϵ -sztearoil-L-lizin);

MTP-PE (N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil-L-alanil-2-(1',2'-dipalmitoil-sn-glicero-3'-hidroxi-foszforyloxi)-etilamid, mononátrium);

MDP-OBu (N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamin-n-butyl-észter);

murabutid (N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutamin- α -N-butyl-észter); vagy

t-MDP (N-acetil-muramil-L-treonil-D-izoglutamin).

11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott muramil-peptid vegyület a (II) általános képletű vegyület, ahol az általános képletben

R jelentése valamely aminosav-maradék vagy 2-6 aminosav-maradékból álló lineáris peptid, ahol a maradékok legalább egyike kívánt esetben, valamely lipofil-csoport szubsztituenszt tartalmaz; és

n jelentése 1 vagy 2;

vagy a fenti vegyület anomer formájába.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az általános képletben

n jelentése 1.

13. A 11. vagy 12. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a legközelebbi aminosav-maradék egy L-aminosav-maradék.

14. A 13. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a legközelebbi aminosav-maradék (vagy csak az egyetlen aminosav-maradék, amennyiben csak egy ilyen tartalmaz a molekula) L-alanin-maradék.

15. A 11-14. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az általános képletben a legközelebbi helyhez második helyzetű aminosav-maradék a peptid végén, amennyiben ilyen található a molekulában, D-konfigurációjú.

16. A 15. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az általános képletben a fenti második aminosav-maradék D-glutaminsav vagy D-aszparaginsav-maradék vagy mono-, di- vagy kevert 1-22 szénatomos (előnyösen 1-6 szénatomos) alkil-észter-amid vagy 1-4 szénatomos alkil-amid-származéka.

17. A 14. vagy 15. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az általános képletben a fenti második aminosav-maradék D-izoglutaminil-csoport vagy D-glutamil-csoport.

18. A 11-17. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az általános képletben a peptid közeli végétől számított harmadik aminosav-maradék, amelyben ez a molekulában jelen van, L-konfigurációjú.

19. A 18. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az általános képletben a fenti harmadik aminosav-maradék L-alanil-csoport vagy L-lizil-csoport.

20. A 11-19. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az aminosav-maradék vagy lineáris-peptid kívánt esetben legalább egy lipofilcsoporttal szubsztituált.

21. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott vegyület N-acetil-glükózaminil-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamin (GMDP).

22. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott vegyület:
N-acetil-glükózaminil-N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutaminsav (GMDP-A);
N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutamin n-butil-
-észter (GMDP-OBu);
N-[N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil]-
-N^e-sztearoil-L-lizin (GMDP-Lys(St));
N^o-[N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-glutamil]- N^e-
-sztearoil-L-lizin (GMDPA-Lys(St));

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutaminsav

dibenzil-észter (GMDPA(OBzl)₂);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-N-metil-L-alanil-D-izoglutamin

(Me-GMDP);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükózaminil-

-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-(L-alanil-D-izoglutamin) ((GMDP)₂);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükózaminil-

-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-(L-alanil-D-glutaminsav) ((GMDPA)₂);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükózaminil-

-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-(L-alanil-D-izoglutaminil-L-lizin) ((GMDP-Lys)₂);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-(β 1-4)-N-acetil-D-glükózaminil-

-(β 1-4)-N-acetil-muramil-bisz-[L-alanil-D-izoglutaminil- N^e-sztearoil-L-lizin]

[(GMDP-Lys(St))₂];

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutamin 1-ada-

mantil-észter (GMDP-Ad);

L-treonil- N^e-[N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-izo-

glutaminil]-L-lizil-L-propil-L-arginin (GMDP-tuftsín E);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-izoglutaminil-L-

-treonil-L-lizil-L-propil-L-arginin (GMDP-tuftsín A);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- α -D-glutamil-L-lizil-

-L-treonil- N^e-sztearoil-L-lizil-L-propil-L-arginin (GMDPA-tuftsín lipofil);

N^e-[N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil- γ -D-izoglutaminil]-

-L-lizil-L-hisztidil-L-glicin-amid (GMDPA-bursin);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil-L-glutamil-L-triptofán (GMDP-thymogen I);

N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil- ϵ -amino-hexanoil-L-glutamil-L-triptofán (GMDP-thymogen II);

N ^{∞} -[N-acetil-D-glükózaminil-(β 1-4)-N-acetil-muramil-L-alanil-D-izoglutaminil]-N ^{ϵ} -sztearoil-L-lizil-L-glutamil-L-triptofán (GMDP-thymogen III);

N-acetil-muramil-L-treonil-D-izoglutamin (Thr-MDP); vagy

N-acetil-muramil-L-alanil-D-glutamin n-butil-észter (Murabutide).

23. Az 1-22. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a muramil-peptid vegyületet orális, vaginális, rektális, helyi alkalmazású, transzdermális vagy parenterális úton adagoljuk.

24. Valamely muramil-peptid vegyület készítménye, amely gyógyszerésetileg elfogadható hordozóanyagot vagy kiszerelőanyagot tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a készítmény helyi adagolással, transzdermális úton, rektális úton vagy vaginális úton adagolható.

25. Eljárás valamely rák kialakulás előtti sérülés kezelésére, azzal jellemezve, hogy az ilyen rák kialakulás előtti sérülésben szenvedő betegnek valamely muramil-peptid vegyület hatásos mennyiségét adagoljuk.

A meghatalmazott

ifj. Szentpéteri Ádám

szabadalmi ügyvivő

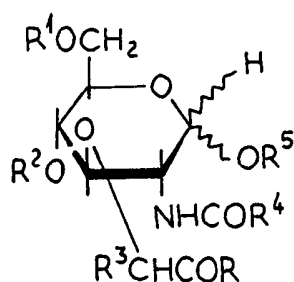
az S.B.G. & K. Nemzetközi

Szabadalmi Iroda tagja

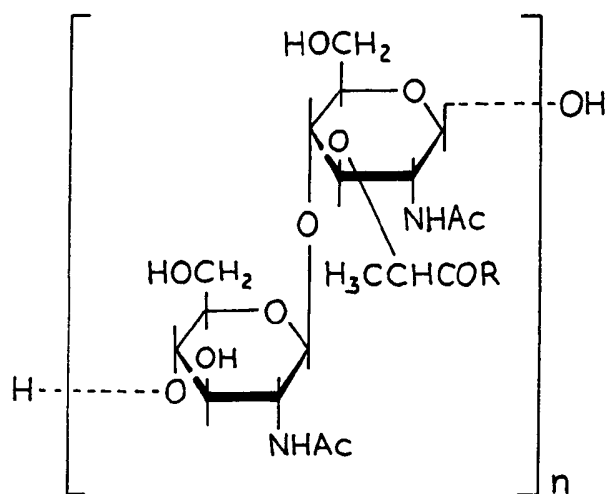
H-1062 Budapest, Andrássy út 112.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

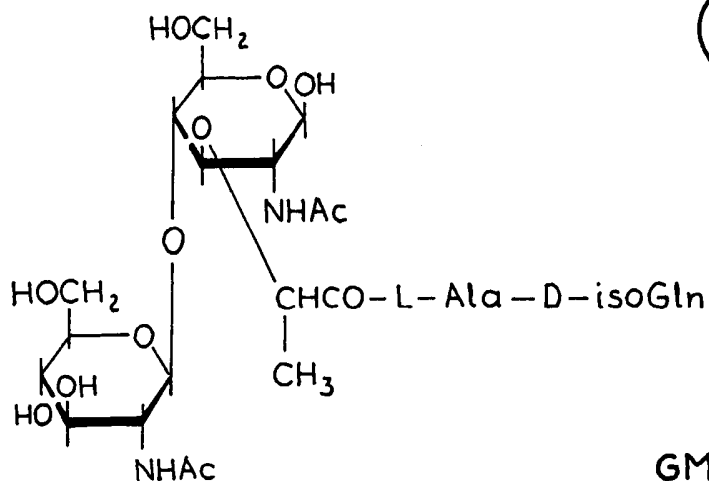
Amor
Gwala



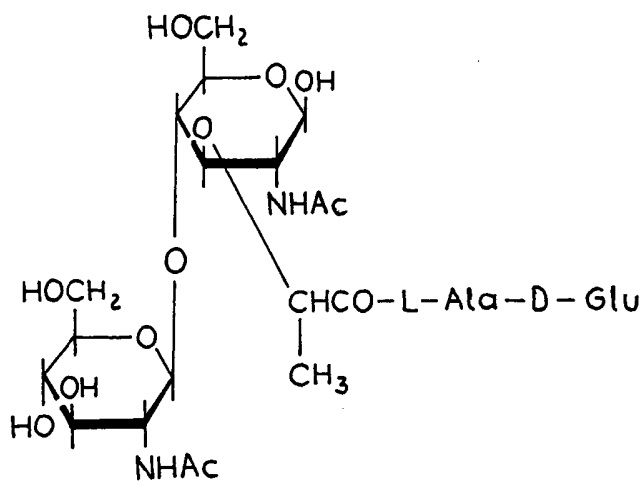
(I)



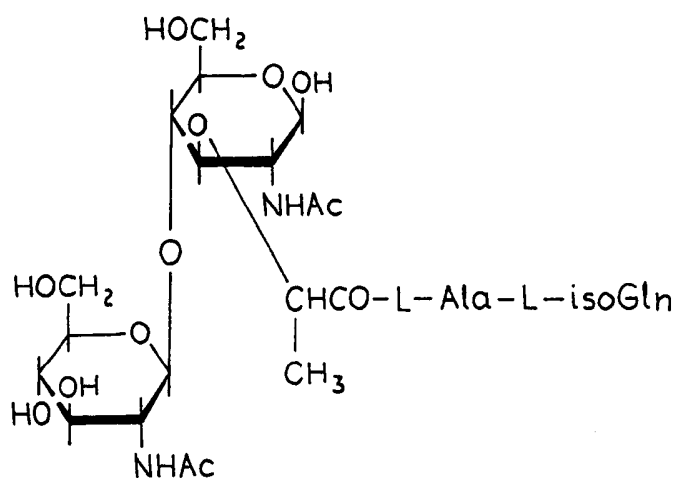
(II)



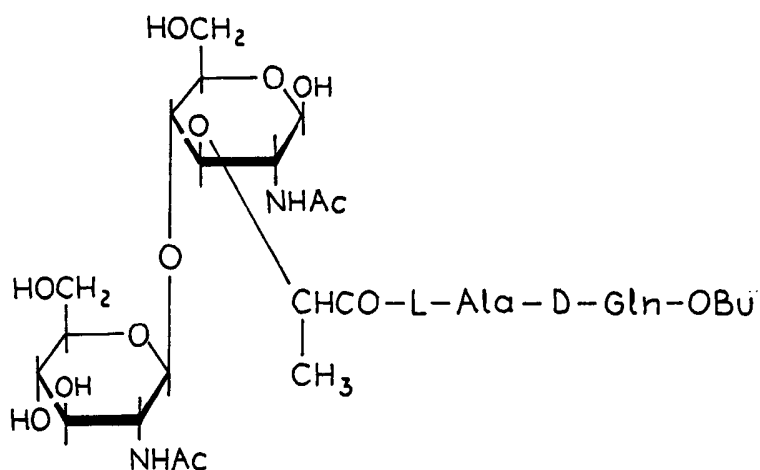
GMDP



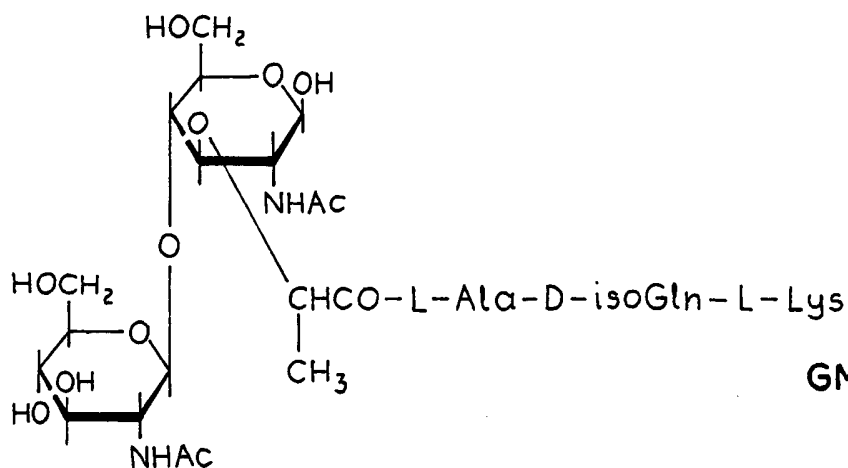
GMDP-A



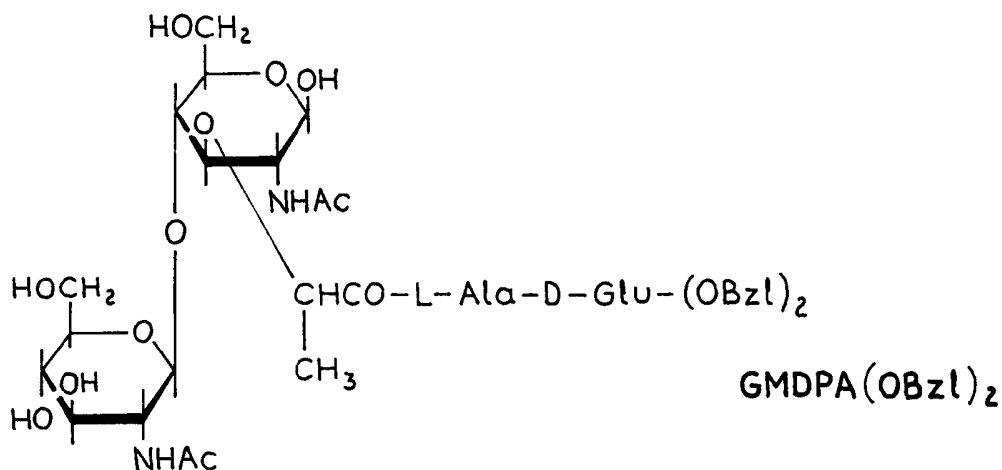
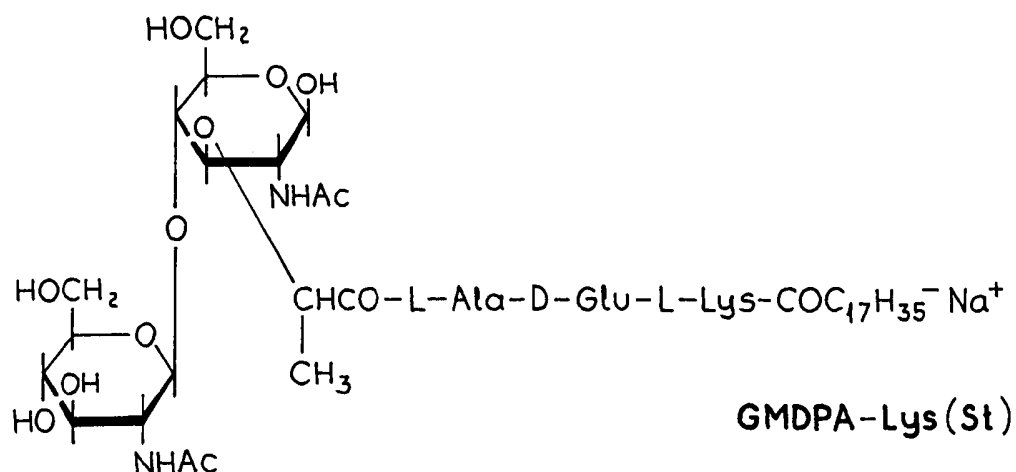
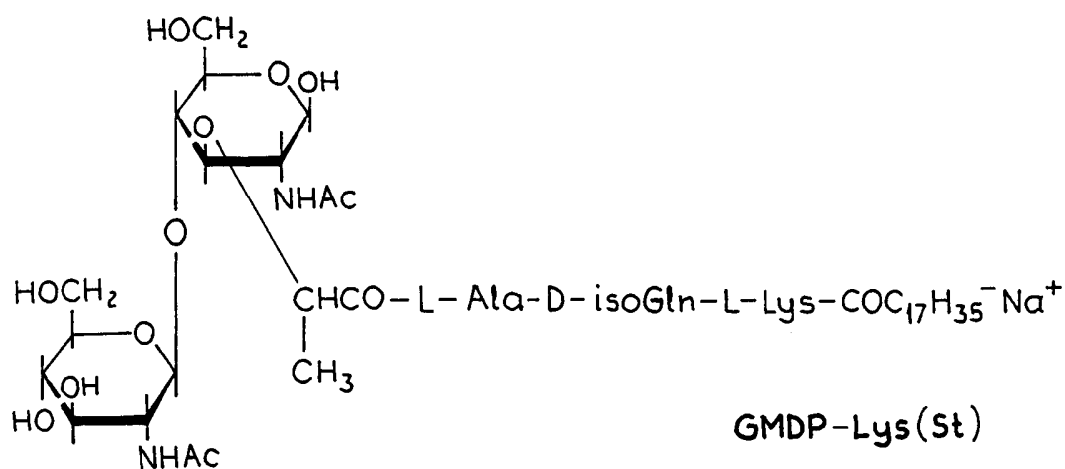
GMDP-LL

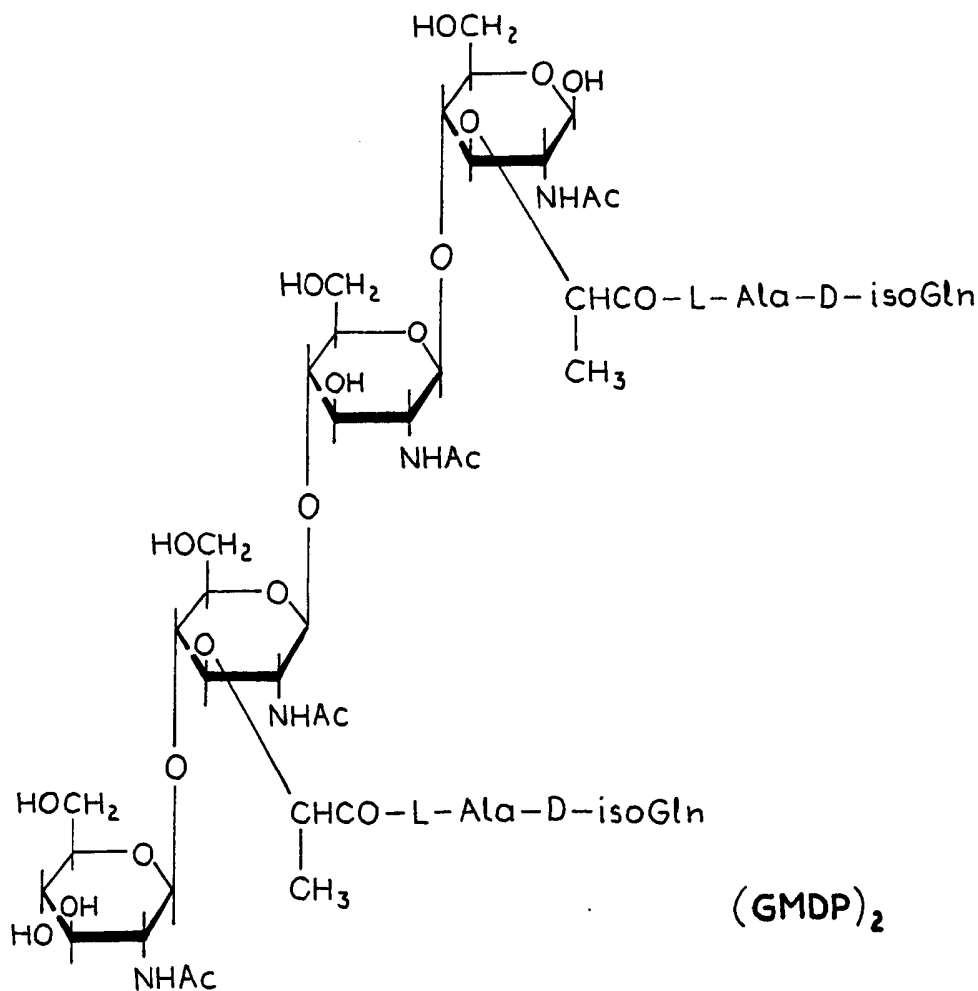
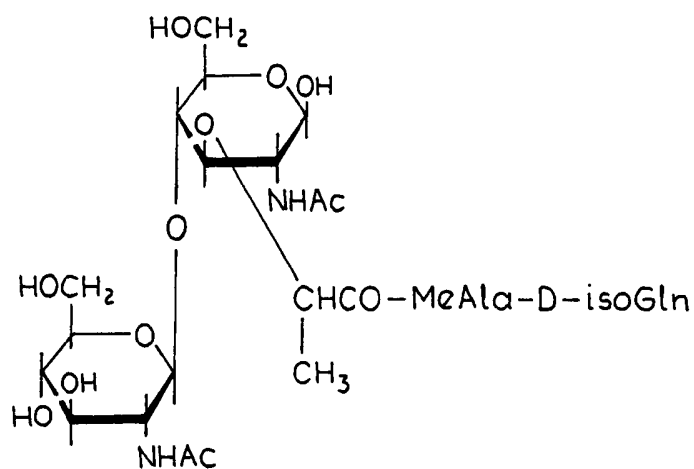


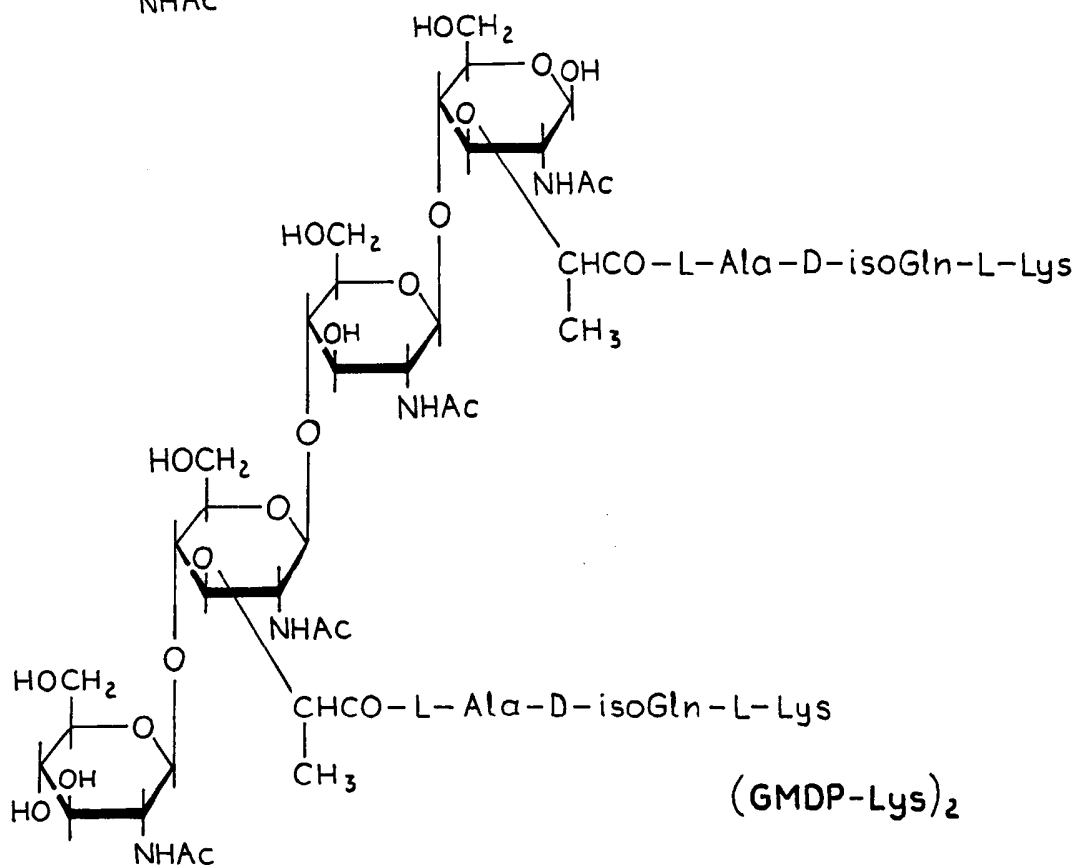
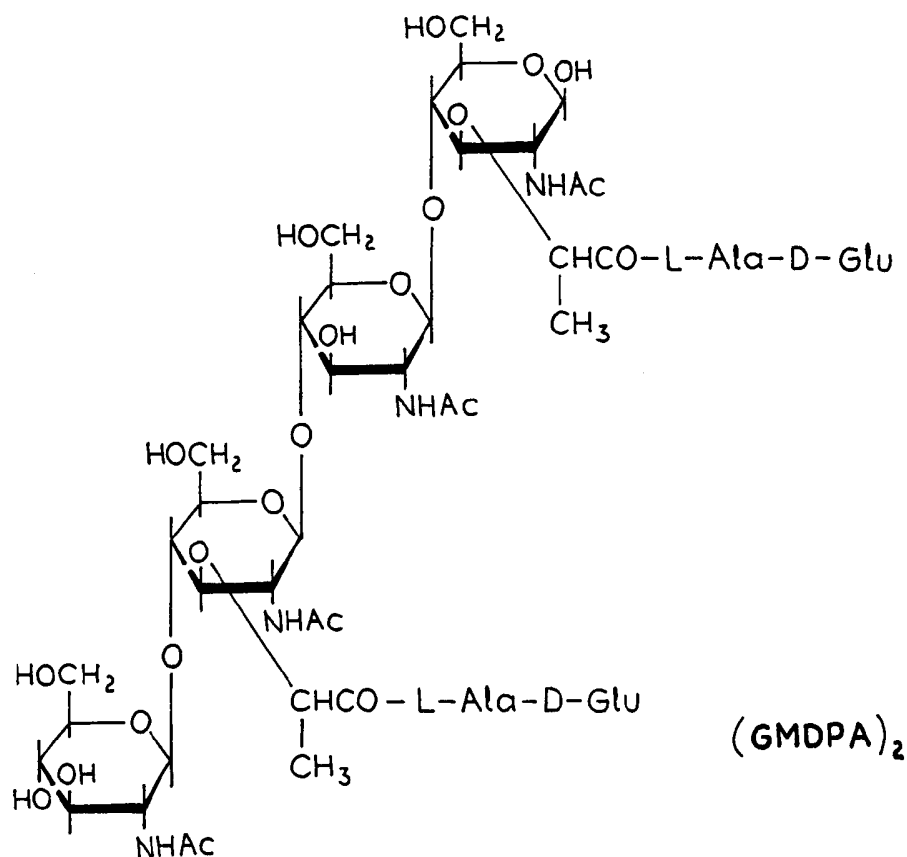
GMDP-OBu



GMDP-Lys







Dr. Szentpéteri Ádám

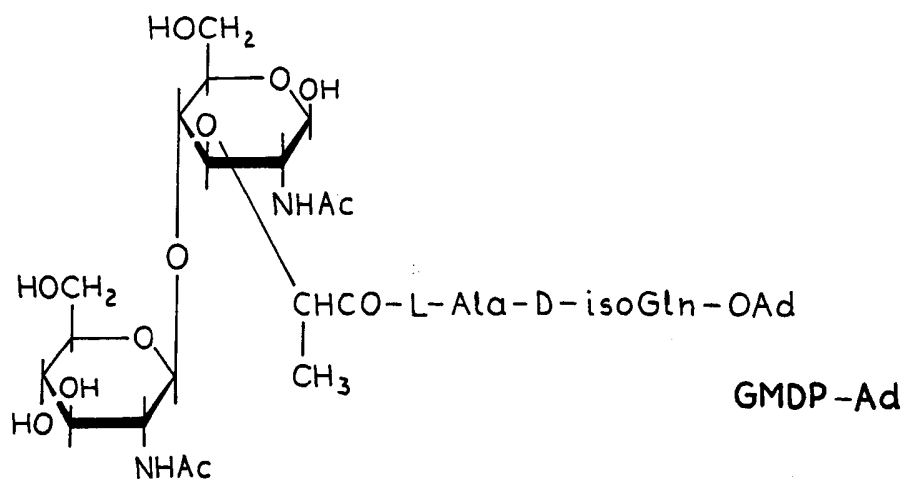
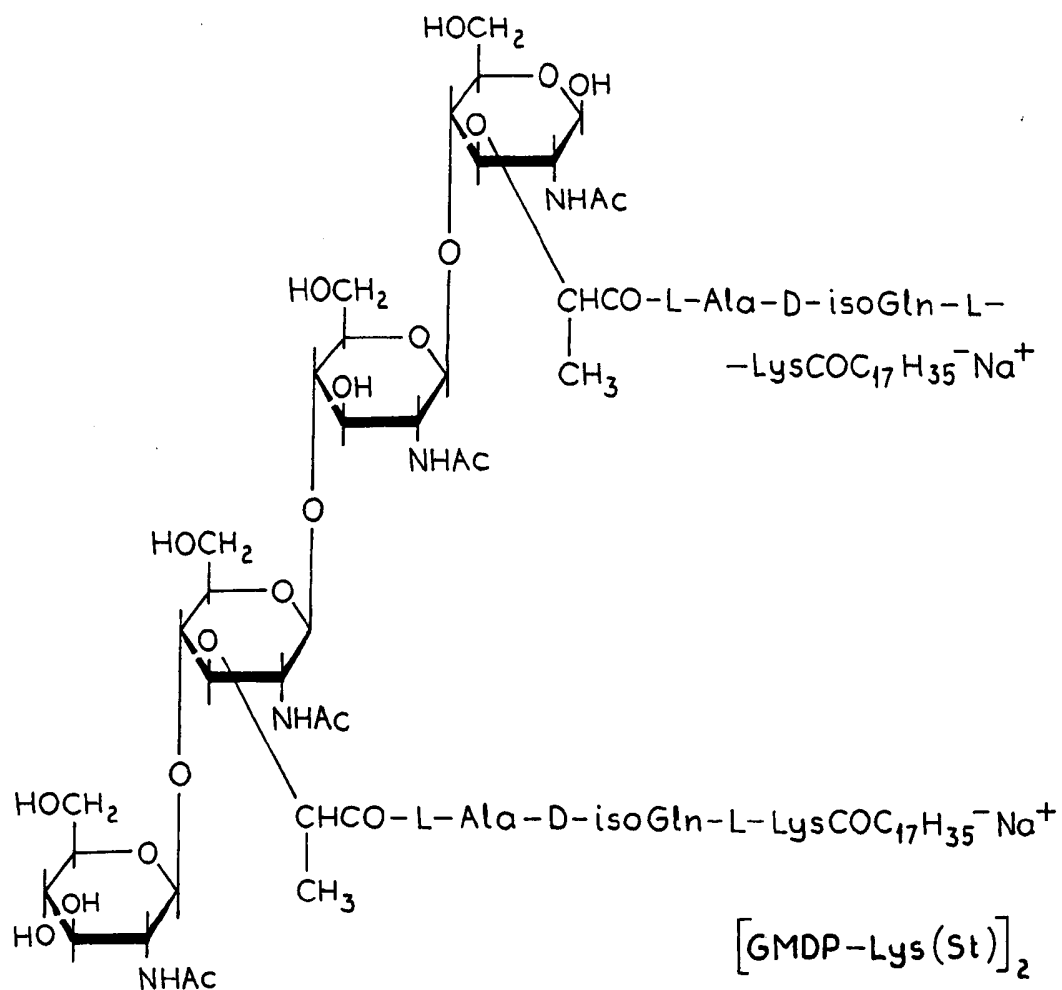
szabadalmi ügyvivő

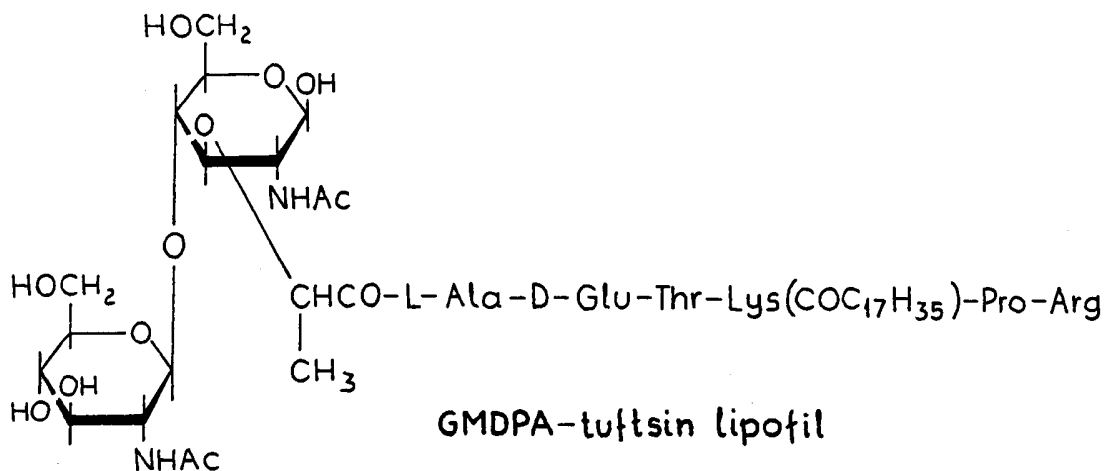
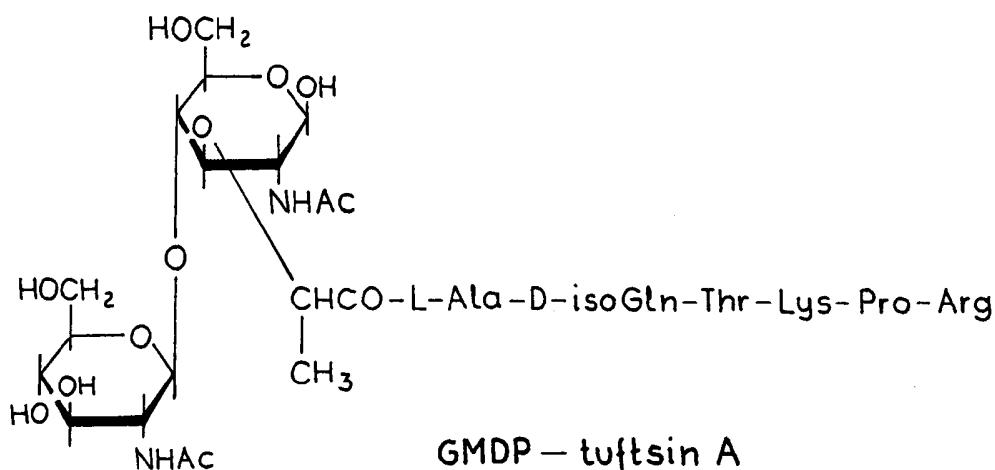
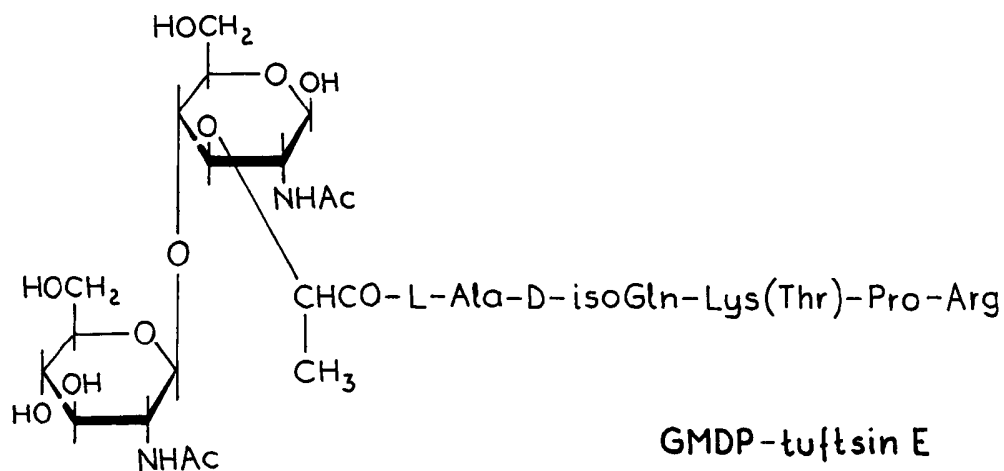
az S.B.G. & K. Nemzetközi

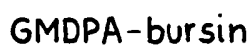
Szabadalmi Iroda tagja

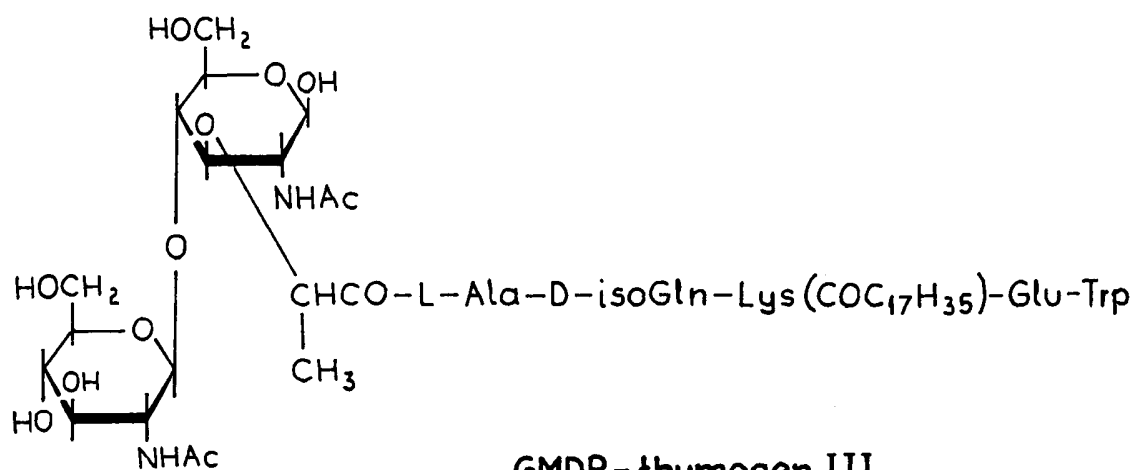
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

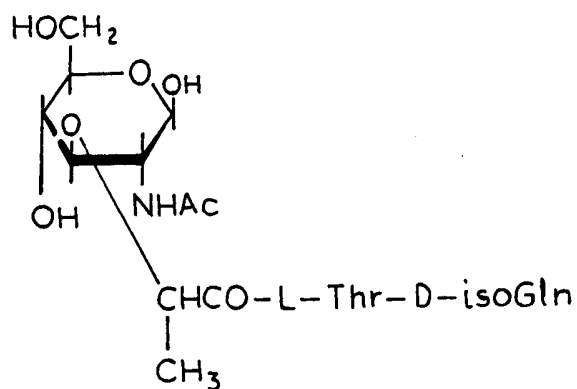




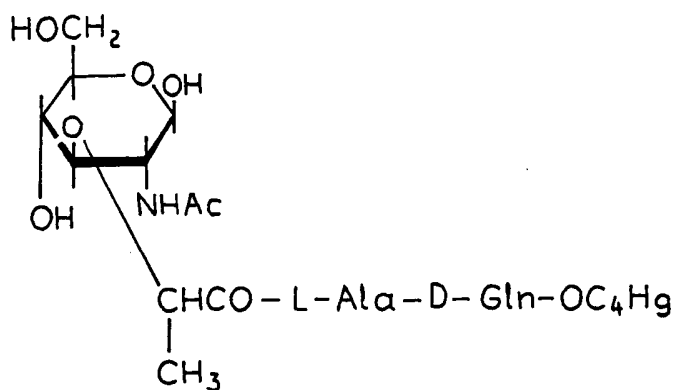




GMDP-thymogen III



Thr-MDP



Murabutide