

56,169/MA

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

0074

Mé, 1000 49/09  
0114 2/92

K I V O N A T

**65411**

Trombolitikus hatású kombinációs készítmény

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN és BERGKAMEN,  
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1990. 12. 21.

Elsőbbsége: 1989. 12. 22. (P 39 43 241.6),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE90/00995

A nemzetközi közzététel száma: WO 89/07117

A találmány trombolitikus hatású készítményre vonatkozik, amely a v-PA trombolitikum fibrin meg nem kötő alakjának és egy fibrin megkötő plazminogénaktivátornak kombinációjából, továbbá a szokásos segéd- és hordozóanyagokból áll. A kombinációban levő v-PA ( DSPA  $\beta$  és DSPA  $\gamma$  ) molekulaszúlya 46,000, illetve 42,000, míg a fibrin megkötő plazminogénaktivátor lehet a prourokináz ( scu-PA ), vagy a t-PA, vagy az 52,000 molekulaszúlyu v-PA ( DSPA  $\alpha 1$  és DSPA  $\alpha 2$  ), vagyis a v-PA trombolitikum nagyobb molekulaszúlyu formái.

*Handwritten signature*  
*Handwritten signature*

2089/92  
56.169/MA

**KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**

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

2074

AGIK 37/56  
CIN 8/72

Trombolitikus hatású kombinációs készítmény

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN és BERGKAMEN,  
NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

Feltaláló:

DONNER Peter, BERLIN,

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A bejelentés napja: 1990. 12. 21.

Elsőbbsége: 1989. 12. 22. (P 39 43 241.6),

NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DE90/00995

A nemzetközi közzététel száma: WO

A jelen találmány trombolitikus hatással rendelkező ujszerű készítményekre vonatkozik.

Trombózisok úgy keletkeznek, hogy a véredényeken belül véralvadék képződik. Megkülönböztetünk vénás trombózisokat, ideértve a tüdőembóliákat, valamint artériás trombózisokat, az akut szívinfarktust is beleértve.

Mind a tüdőembólia, mind a szívinfarktus az életet is fenyegető eset, melyek azonnali orvosi beavatkozást tesznek szükségessé.

Az utóbbi években a különféle invázív módszerek mellett az artériás és a vénás trombózisok gyógykezelése céljából plazminogénaktivátorokkal végzett enzimatis trombolizist is végeztek. Ezek a trombolitikumnak nevezett anyagok a plazminogént — vagyis a fibrinolizis-rendszernek a vérben levő inaktív proenzimjét — átalakítják plazminná, vagyis aktív proteolitikus enzimmé. Másrészt viszont a plazmin feloldja a fibrinszálakat, melyek a véralvadék lényeges alkotóelemei, ami az elzáródott véredények újbóli megnyílását és a véráramlás helyreállítását eredményezi. A plazmin azonban egy viszonylag kis mértékben specifikus proteáz. Ez azt jelenti, hogy a vérben képződik, megbontja a vérben levő proteolitikus komponenseket, melyek az intakt hemosztázishoz elengedhetetlenül szükségesek ( ily pl. a fibrinogént ) és ezáltal bizonyos körülmények között veszélyes vérzési kockázatot okoz.

Az első generációs trombolitikumok — így a sztreptokináz és az urokináz — olyan anyagok, melyek a vérkeringésbe injekciózva a plazminogént szisztémikusan plazminná alakítják át és ezzel egy szisztémikus proteolizist okoznak. A nevezett anyagokkal való trombusoldó kezeléseket ennél fogva gyakran vérzési komplikációk kísérik. Ezen dilemmából a kivezető utat egy fibrinre nézve specifikus trombolizis kifejlesztése jelenti, melynek során szövettípusu rekombinánt plazminogénaktivátorokat alkalmaznak, melyek rövidített neve : t-PA. A t-PA a vérkeringésben csak mérsékelt affinitással rendelkezik a plazminogénhez. Fibrinszálak jelenlétében azonban, melyekkel specifikus kötődési helyeken reagálni képes, ez az affinitás megsokszorozódik, ami a vérrög felületén plazmin képződését eredményezi. Ezt a koncepciót mind in vitro, mind állatokon végzett vizsgálatokkal igazolni lehetett ; a klinikai vizsgálatok mégis azt az eredményt hozták, hogy nagy mennyiségű t-PA alkalmazása szükséges egy koszorúsér-trombózis gyors feloldása céljából.

Nagy dózisban történő t-PA infundálása esetén azonban, a sztreptokinázzal és az urokinázzal kapcsolatban említettekhez hasonlóan szisztémikus proteolizis lép fel, amihez egy viszonylagos vérzési kockázat társul. Manapság a t-PA relatív fibrinspecifitásáról beszélnek. Ennek oka a t-PA egyik lényeges tulajdonságán alapul ; nevezetesen ez a molekula egy proteáz, ami kedvező körülmények között (nagy értékű

enzimkoncentráció, hosszú expozíciós idő, nagy szubsztrátumkoncentráció, optimális pH és ionmilió) a plazminogént fibrin távollétében is képes plazminná átalakítani. A t-PA valamennyi feltételnek eleget tesz a jelenleg alkalmazott szabvényszerű klinikai gyógyítási módszerek tekintetében.

A fibrinspecifitás kritériumát jobban teljesítő, még specifikusabb plazminogénaktivátorok utáni kutatás során találtak egy fibrinolitikus hatású, természetes eredetű új anyagot, melyet v-PA jelzéssel illettek ( az anyag másik neve : DSPA, ami a Desmodus Salivary Plasminogen Activator szavakból származik, európai szabadalmi bejelentés, a közzététel száma : O 383 417 ).

A jelen találmány egy trombolitikus hatású készítményre vonatkozik, amely a DSPA  $\beta$  és a DSPA  $\gamma$  46,000, illetve 42,000 molekulaszámu, fibrint meg nem kötő kis molekulaszámu alakjaiból (európai szabadalmi bejelentés, melynek közzétételi száma : No. O 383 417), valamint egy fibrint megkötő plazminogénaktivátorból áll.

Fibrint megkötő plazminogénaktivátorként például a következők jönnek tekintetbe : prourokináz (scu-PA), t-PA és a v-PA trombolitikum nagy molekulaszámu alakjai (DSPA  $\alpha 1$  és DSPA  $\alpha 2$ , európai szabadalmi bejelentés, közzétételi száma : O 383 417 ) 52,000 molekulaszámuval.

A v-PA (DSPA) nevű trombolitikus hatóanyag a természet-

ben előforduló új plazminogénaktivátor, amely a véralvadé-  
kot az emberi szervezetben feloldja és így például szív-  
infarktus kezelésére alkalmas (európai szabadalmi bejelentés,  
közvetéti száma : No. 0383 417).

Az anyag kis koncentrációban jelen van a Desmodus spec.  
(vérszopó denevérek) nembe tartozó valamennyi denevérfajta  
nyálában és az említett állatfajtába tartozó állatok nyál-  
mirigyének sejtjeiből azt exprimálni lehet. A Desmodus  
spec. nemhez tartozó denevérekhez tartozik fogalmilag az  
amerikai kontinensen élő valamennyi denevérfajta: különösen  
alaposan a Desmodus nem Közép-Amerikában és Mexikóban élő  
példányait vizsgálták.

A találmány továbbá felöleli még az olyan gyógyszerké-  
szítményeket is, melyek a fentiekben megnevezett nem fibrin-  
kötő és fibrinkötő tulajdonságú plazminogénaktivátorok,  
valamint szokásos segéd- és hordozóanyagok kombinációin  
alapszanak.

A fibrint megkötő és a fibrint meg nem kötő plazmino-  
génaktivátorok fentiekben leírt kombinációja által a v-PA  
fibrinolitikus képessége sokkal erősebbé válik a hagyomá-  
nyos plazminogénaktivátorokhoz képest.

#### PÉLDA

Egy Petri-csészében fibrinogént és plazminogént trombin

hozzáadásával alvadásra késztetünk, majd a kapott fibrinrétegbe 3 mm átmérőjű lyukakat stancolunk, melyekbe v-PA-t adunk különféle koncentrációkban és kombinációkban. Nedves kamrában 37 °C hőmérsékleten végzett inkubálás után a v-PA fibrinspecifikus plazminogénaktivátornak mind a két molekuláris formája a koncentrációtól függő oldási udvart eredményez.

Mármost, ha a molekulárisan különböző kétféle v-PA formát egymással kombináljuk, úgy ez kifejezetten nagyobb oldási udvarokat eredményez, mint amilyen oldási udvarokat az egyszerű additív hatás alapján várni lehet. A nagy és a kis molekulásulyu v-PA kombinálásával tehát in vitro szinergetikus hatást érünk el a fibrinolízis tekintetében. Ezt a szinergetikus hatást arra lehet visszavezetni, hogy a v-PA kis molekulásulyu formája — melynél hiányzik az u.n. "ujjdomén" — a fibrint meg nem kötő tulajdonsága folytán jobban be tud diffundálni egy fibrinalvadékba és ott az alvadékot fibrinolitikus aktivitásánál fogva fellazítja. A nagy molekulásulyu fibrinmegkötő v-PA-változat azután a már fellazított fibrinalvadékot teljesen oldani képes.

A fenti fibrinlemez-teszt eredményeinek kiszámítása azt mutatta, hogy a kétféle formában levő v-PA kombinálásával egyértelműen szinergetikus hatást lehet elérni.

(Berenbaum, M.C. Clin. exp. Immunol., 28, 1 - 18, 1977 ).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

1. Trombolitikus hatású készítmény, amely a v-PA (DSPA  $\beta$  és DSPA  $\gamma$ ) fibrint meg nem kötő formái — melyek molekulásulya 46,000 és 42,000 — továbbá fibrint megkötő plazminogénaktivátorok, valamint szokásos segéd- és hordozóanyagok kombinációjából áll.

2. Az 1. igénypont szerinti trombolitikus hatású készítmény, azzal jellemezve, hogy a fibrint megkötő plazminogénaktivátor prourokináz ( scu-PA ), vagy t-PA, vagy pedig a v-PA trombolitikum nagyobb molekulásulyu formái (DSPA  $\alpha 1$  és DSPA  $\alpha 2$  ), mimellett ez utóbbiak molekulásulya: 52,000.

rajz nélkül

7 oldal.

A bejelentő helyett

a meghatalmazott :



**Machytka János**  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.  
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664