

Pg761243

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

15094

A

76665

63.511/BE

K I V O N A T

IL-4 alkalmazása kemoterápiás szerek potenciálására

SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, NJ, US

A bejelentés napja: 1995.09.07.

Elsőbbségei: 1994.09.07., 08/301,929 US

1994.10.12., 08/321,504 US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/10988

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/07422

A találmány tárgya eljárás kemoterápiás szerek hatásainak potenciálására emlősökben interleukin-4 adagolásával. Rákbetegségek kemoterápiás kezelésénél, különösen Hodgkin-kórban és non-Hodgkin-limfómában szenvedő emlősök gyógykezelése esetén gyakran rezisztencia alakul ki, ami kiküszöbölhető vagy megelőzhető úgy, hogy a betegnek interleukin-4 (IL-4) készítményt adunk be a kemoterápiás szerrel egyidejűleg vagy annak adagolása után. Az IL-4 potenciáló hatása révén újból szenzibilissé válnak a kemoterapentikumra rezisztenssé vált sejtek.

Jelölés 4  
Jelölés

S.P.A. & K.  
Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda  
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



PS701243

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

63.511/BE

"A"

**IL-4 alkalmazása kemoterápiás szerek potenciálására**

**SCHERING CORPORATION, KENILWORTH, NJ, US**

Feltaláló:

RYBAK Mary Ellen, WARREN, NJ, US

COIFFIER Bertrand, LYON, FR

A bejelentés napja: 1995.09.07.

Elsőbbségei: 1994.09.07., 08/301,929 US

1994.10.12., 08/321,504 US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US95/10988

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/07422

A találmány tárgya emlősökben használt kemoterápiás szerek hatásainak potenciálására szolgáló módszer az interleukin-4 hatásos mennyiségének az említett emlősökbe való bejuttatásával.

Az interleukin-4 (IL-4) a B-limfocita sejtekre pleiotrop hatást kifejtő citokin. Krammer és társai [Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 81, 6149-6153 (1984)] közlik, hogy in vitro az IL-4 erősíti a II felületosztályba tartozó fő hisztokompatibilitás antigéneket. Az IL-4 ezenkívül javítja a B-sejt életképességét [Rabin et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 82, 2935-2939 (1985)] és a Fc<sub>ε</sub> receptorok expresszióját indukálja. A humán IL-4-ről kimutatták, hogy serkenti az IgG és IgM termelődését [Defrance et al., J. Immunol., (1988)]. Az IL-4 gátolja továbbá a szelektált B-sejtpopulációk proliferációját, és ellensúlyozni képes in vitro a monoklonális krónikus limfocitás leukémia-sejtek IL-2-vel indukált proliferációját. [Lásd: Karrau et al., J. Exp. Med., 168, 85-94 (1988); Rennick et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 84, 6889-6893 (1987)].

Hasonlóképpen kimutatták az IL-4 hatásait más sejttípusokra is. Az IL-4 a normális helper és szuppresszor T-sejtek [Hu-Li et al., J. Exp. Med., 165, 157 (1987)], valamint a T-sejtvonalak életképességét fokozni és növekedését serkenteni képes. Az IL-4 serkenti a nemspecifikus makrofág citotoxicitását is, és elősegíti a makrofágok képességét antigén-jellegük kimutatására [Crawford et al., J. Immunol., 139, 135 (1987)]. Továbbá a Tepper és társai által közölt [Cell. 57, 503-512 (1989)] vizsgálatok arra utalnak, hogy az egér IL-4-je in vivo hatékony daganatellenes aktivitású.



A kemoterápiás szereket gyakran használják leukémiában, limfomákban, mielomákban, bizonyos karcinómákban és másfajta rákbetegségekben szenvedő betegek kezelésére. Egyes betegek azonban rezisztensek a kemoterápiás kezelésre, vagyis nem reagálnak a kezdeti kemoterápiára. Mások a kezdeti kemoterápiát követően betegségükben visszaesnek, és az ismételt kezelés után rezisztenciát fejlesztenek ki a kemoterápiás szerekekkel szemben.

Például a Hodgkin-kórban vagy a non-Hodgkin-limfomában szenvedő betegek kezelése általában kombinációs kemoterápiát jelent, ami akár 80 százalékos javulási arányt is elérhet a III. stádiumú vagy a IV. stádiumú Hodgkin-kórosokban. Azok a betegek azonban, akik elértek ilyen javulást, visszaesésüket kockáztatják, amint a kemoterápiával szembeni rezisztenciájuk kialakul.

A visszaesésben szenvedő és a rezisztens betegek kezelése általában nagy adagolású kombinációs kemoterápiát igényel autológ csontvelő-átültetéssel együttesen. Az ilyen kezelés javuláshoz vezethet, de az ilyen körülmények közötti javulás nem olyan gyakori vagy olyan tartós, mint a korábban nem kezelt betegekkel végzett kezdeti kombinációs kemoterápiával kapott javulás. Következésképpen fennáll a szükség a visszaeső vagy rezisztens rákbetegek kezelési módszerére, különösen a visszaeső vagy rezisztens Hodgkin-kóros és non-Hodgkin-limfomás betegek kezelésére.

A ráknak más kezelési formái is ismeretesek a szakterületen, mint például a besugárzásos terápia. Egyes betegek azonban a besugárzásos terápiával szemben rezisztensek, vagyis

nem reagálnak a sugárkezelésre. Következésképpen fennáll a szükség a másféle rákterápiával, úgymint a besugárzásos terápiával szemben rezisztens rátbetegek kezelési módszerére is.

A találmány eleget tesz az előbb említett igénynek oly módon, hogy olyan módszert biztosít a rákban szenvedő emlősök kezelésére, amely elvezet az emlősök szenzibilizálásához más kemoterápiás szerekkel végzett kezeléssel szemben.

Még sajátosabban a találmány egyik megvalósítási módjában módszert biztosít a kemoterápiás szerek hatásainak potenciálására, azzal jellemezve, hogy a rákban szenvedő emlősbe hatásos mennyiségű IL-4-et juttatunk be egy vagy több más kemoterápiás szerrel együttesen.

A találmány továbbá módszert biztosít a kemoterápiás szerek hatásainak potenciálására, amely módszerre jellemző, hogy:

- (a) az IL-4 hatásos mennyiségét juttatjuk be olyan rákban szenvedő emlősbe, amely rezisztenssé vált egy vagy több más kemoterápiás szerrel szemben, olyan időtartamon át, amely elegendő a más kemoterápiás szerekkel szembeni szenzibilitás kiváltására; majd
- (b) visszaállítjuk az említett emlősöknek a kezelését más kemoterápiás szerekkel.

Az egyik előnyös megvalósítási módban az emlős a Hodgkin-kórban vagy non-Hodgkin-limfomában szenvedő ember.

Egy másik megvalósítási módban a találmány olyan módszert biztosít a rákban szenvedő emlősök kezelésére, amely az emlősök szenzibilizálásához vezet el a másféle kezelési formákkal, például a sugárterápiával szemben.

Még sajátosabban a találmány módszert biztosít a sugárterápiás hatások potenciálására, azzal jellemezve, hogy hatásos mennyiségű IL-4-et juttatunk be rákban szenvedő emlősbe a sugárterápiával együttesen.

Az idézett összes hivatkozást az utalás teljes terjedelmében referenciaként tekintjük.

Az itt használt értelemben a "kemoterápiás szerek hatásainak potenciálása" szakkifejezés azt jelenti, hogy fokozzuk az emlősben fellépő rák kezelésében alkalmazott említett szereknek a hatékonyságát. Hasonlóképpen a "sugárterápia hatásainak a potenciálása" szakkifejezés azt jelenti, hogy fokozzuk az emlősben fellépő rák kezelésében alkalmazott említett terápiának a hatékonyságát.

A "fokozott hatékonyság"-ot úgy határozzuk meg, hogy az IL-4 hatásos mennyiségének beadását követően vagy azzal egyidőben bejuttatott kemoterápiás szerek megadott dózisztervének rákellenes hatásában javulást mutatunk ki, szembeállítva ugyanazon dózisban, de IL-4 nélkül bejuttatott kemoterápiás szerek beadásával. Jellemző módon fokozott hatékonyságot mutatunk ki akkor, amikor az emlős kevés vagy semmi választ nem ad a kemoterápiára az IL-4-es kezelés előtt, viszont javuló választ ad az IL-4-es kezelést követő, vagy az IL-4-el együtt végzett kemoterápiás kezelésre. Lényegileg ugyanezen módszerrel határozzuk meg az IL-4-es kezeléssel együttesen végzett sugárterápiának a fokozott hatékonyságát.

Egy "rezisztens emlőst" itt úgy definiálunk, mint olyan emlőst, amely rezisztenciát tanúsított a kemoterápiás szerekkel szemben, amikor azt a kemoterápiát követő kedvező eredmé-

nyek hiányával határoztuk meg. A rezisztens emlős előnyösen emberi lény, és egy különösen előnyös megvalósítási módban egy rezisztens emlős a rezisztens vagy visszatérő módon Hodgkin-kóros vagy non-Hodgkin-limfomás beteg, az alábbiakban definiáltan.

Az IL-4 bejuttatása "egy vagy több más kemoterápiás szerrel együttesen" azt jelenti, hogy az IL-4-et vagy (a) a kemoterápia indítása előtt, (b) a kemoterápia újraindítása előtt, ha a kemoterápiát leállítottuk vagy felfüggesztettük, vagy (c) a kemoterápia lefutása alatt, azaz más kemoterápiás szerek beadásával egyidőben juttatjuk be.

Egész sor terápiás szer ismeretes a kemoterápiára szoruló betegekbe való bejuttatásra, beleértve az 1,3-bisz(2-klór-etil)-1-nitrozo-karbamidot (BiCNU), a bleomicin-szulfátot, az 5-fluor-uracilt, a 6-merkaptopurint, a prednizont, a metotrexátot, a lomusztint, a mitomicint, a ciszplatint, a prokarbazin-hidrokloridot, a dakarbazint, a citarabint, a sztrepizocint, az epipodofillotoxint, az etopozidot (VP-16), a taxolt, az antraciklin-antibiotikumokat, így a doxorubicin-hidrokloridot (adriamicint) és a mitoxantront, a vinka-alkaloidokat, így a vinblasztin-szulfátot és a vinkrisztin-szulfátot, és az alkilezőszereket, így a mekloretamint, a ciklofoszfamidot és az ifoszfamidot. Ezeket a szereket jellemző módon önmagukban vagy a kombinációs kemoterápiában használjuk a daganatos betegségek gyógyításában, amint azt leírják a The Merck Manual 16. kiadásában (Szerk. E. Berkow, Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, 1992).

Közelebbről meghatározva a Hodgkin-kór kezelésére előny-



ben részesített kemoterápiás szerek felölelik a kombinációs terápiát a mekloretaminnal, a vinkrisztinnel, a prokarbazinnal és a prednizonnal; vagy pedig az adriamicinnel, a bleomicinnel, a vinblasztinnal és a dakarbazinnal. A non-Hodgkin-limfoma kezelésében előnyös kombinációk felölelik a ciklofoszfamidot, a vinkrisztint és a prednizont, adriamicinnel együtt vagy nélküle; vagy pedig e négy szernek a kombinációját más gyógyszerekkel, például bleomicinnel, metotrexáttal, citarabinnal és prokarbazinnal.

A kemoterápiát a rákbetegségek különböző alakjainak kezelésében használják. Az itteni szóhasználatban a "rák" kifejezés felöleli a limfomákat, a karcinómákat és a szarkómákat, valamint más olyan daganatos körülményeket, amelyen szakkifejezéseket általában használnak a szakmában. Lásd a The Merck Manual 16. kiadását, mint fent. A találmány szerinti módszer felhasználható a kemoterápiás szerek potenciálására ilyen betegségekben szenvedő azon betegeknél, akik az említett szerekkel szemben rezisztensek.

A Hodgkin-kór és a non-Hodgkin-limfoma különleges esetekben a betegek rezisztensek lehetnek a kemoterápiára vagy az ilyen szerekkel szemben csökkent szenzibilitást tanúsíthatnak a kemoterápiával kiváltott javulást követően, a betegség visszatérésekor. Az IL-4-gyel végzett kezelés által a kemoterápiás szereknél elért fokozott hatékonyságot az ilyen betegeknél úgy határozzuk meg, hogy kimutatjuk az alábbiakban definiált kedvező eredményeket a IL-4-gyel végzett kezelést követő kemoterápia újraindításakor.

Az IL-4 bejuttatása "a sugárterápiával együttesen" azt



jelent, hogy az IL-4-et vagy (a) a sugárterápia indítása előtt, illetve (b) amikor a sugárterápiát leállítottuk vagy felfüggesztettük, e sugárterápiának újraindítása előtt, vagy pedig (c) a sugárterápia lefutása alatt, azaz az ilyen terápiának beállításával egyidőben juttatjuk be.

A sugárterápiának felhasználásával végzett rákkezelési módszerek a szakterületen jól ismertek. Lásd például a The Merck Manual 16. kiadását, mint fent.

Jellemző módon a rezisztens vagy visszaeső betegek azok, akiknek progrediáló kórlefutásuk van két különböző kemoterápiás kezelésmód után, vagy azok, akik nem reagálnak egy második kemoterápiás terv legalább két ciklusa után sem.

Az itt használt értelemben a "kedvező eredmények" részleges vagy teljes választ jelentenek a kemoterápiára. Az ilyen válaszok meghatározásakor minden mérhető laesiot figyelembe kell venni, miközben semmi új laesio vagy betegséggel kapcsolatos tünet nem mutatható ki.

A "teljes válasz" úgy definiálandó, mint a betegség minden bizonyítékának a lényegileg teljes eltűnése. A Hodgkin-kór vagy a non-Hodgkin-limfoma esetében a teljes választ kimutatja a negatív kétoldali csontvelő-leszívás és biopszia is.

A "részleges választ" úgy definiáljuk, mint a betegségnek olyan mérhető visszafejlődését, ami kisebb, mint a teljes válasz. A Hodgkin-kór vagy a non-Hodgkin-limfoma esetében ez a részleges válasz 50 %-os vagy ezt meghaladó csökkenést jelent az alapvonal alatt az összes mérhető laesio mérőleges átmérőinek szorzatösszegében.

A találmány értelmében bármilyen megfelelő IL-4 alkalmazható. Az emlős-eredetű IL-4 előállítható az olyan standard rekombináns DNS-módszerekkel, amelyeket leírnak az USP 5,017,691 számú szabadalmi iratban. Ezenkívül a humán és egér-eredetű IL-4 beszerezhető kereskedelmi forrásokból, például a Genzyme Corporation, Boston, Massachusetts cégnél. Ezen túlmenően a nem-rekombináns IL-4-et különféle tenyészetek felülúszójából szokták tisztítani, például: Sanderson és társai, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 83, 437-440 (1986) (egér); Grabstein és társai, J. Exp. Med., 163, 1405-1413 (1985) (egér); Ohara és társai, J. Immunol., 135, 2518-2523 (1985) (egér BSF-1); Butler és társai, J. Immunol., 133, 251-255 (1984) (humán BCGF); végül Farrar és társai, J. Immunol., 131, 1838-1842 (1983) (egér BCGF).

Előnyös módon a találmány szerint használt IL-4 a humán IL-4, amikor embereket kezelünk. A legelőnyösebb a szekretáló E. coli-törzsek által előállított rekombináns humán IL-4, amint azt leírják a PCT/US89/04788 számú szabadalmi iratban, valamint a Yokota és társai által [Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 83, 5894-5898 (1986)] és a PCT/US87/02990 számú szabadalmi iratban leírt szekvenciájú rekombináns humán IL-4.

A találmány értelmében az emlősöknek egy IL-4 hatásos mennyiségét adjuk be olyan időtartamon át, ami elégséges a kemoterápiás szerek hatásainak potenciálására vagy a korábban rezisztens betegek szenzibilizálására a kemoterápia daganatellenes hatásaival szemben. A dózistartomány jellemző módon körülbelül 0,20  $\mu\text{g}$  és körülbelül 0,25  $\mu\text{g}$  közötti IL-4 naponta és testtömeg-kg-ra vonatkoztatva. Előnyös módon az emlősöknek



körülbelül 0,25  $\mu\text{g}$  és körülbelül 10  $\mu\text{g}$  közötti mennyiséget juttatunk be a rekombináns hIL-4 (rhIL-4)-ből naponta és testtömeg-kg-ra vonatkoztatva, legelőnyösebben pedig az emlősökbe mintegy 0,24  $\mu\text{g}$  és mintegy 5  $\mu\text{g}$  közötti mennyiséget adunk be naponta és testtömeg-kg-ra vonatkoztatva.

A bejuttatásnak a mennyisége, gyakorisága és időtartama változó olyan tényezőktől függően, mint a neutrofil- és monocita-számnak a szintje (vagyis a monocytopeniának vagy a granulocytopeniának a súlyossága), a beteg életkora, táplálkozása stb. Előnyös módon az IL-4-et kezdetben naponta juttatjuk be, és ez folytatódhat időről-időre a beteg élettartama alatt. A dózisszint és a gyakoriság megszabható a neutrofil-szám kezdeti szűrővizsgálatai alatt és az IL-4-nek az antitestszint-növekedésre gyakorolt hatásának nagyságától függően.

A dózis bejuttatását intravénás, parenterális, szubkután, intramuscularis vagy bármilyen más megengedett szisztémás módszerrel végezhetjük, amikor is a szubkután beadás az előnyös. Az IL-4-et beadhatjuk bármilyen számú szokványos dózis-alakban. A parenterális készítmények felölelik a steril oldatokat vagy szuszpenziókat. A mintegy 10 és mintegy 25 mikrogramm rekombináns IL-4 testtömeg-kg-kénti mennyiséget meghaladó dózisokat célszerűen intravénás úton adjuk be emberekbe.

A fenti dózis-alakok szerint elgondolt gyógyszerészeti készítmények gyógyszeralakjai elkészíthetők a szokványos, gyógyszerészetileg elfogadható segédanyagokkal és adalékokkal, olyan szokványos technikák segítségével, amiket leírnak a Remington's Pharmaceutical Sciences 18. kiadásában, (szerk.

A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990).

Jelenleg az IL-4-et előnyösen szisztémásan juttatjuk be, célszerűen szubkután vagy intraperitoneális injekcióban, vagy akár intravénás injekcióban. A beadandó oldatok lehetnek visszaoldott liofilizált porok, és ezenfelül tartalmazhatnak tartósítószeret, puffereket, diszpergálószeret stb.

Előnyös módon az IL-4-et steril vízzel vagy 10 mM citrát-pufferrel és tartósítószermentes steril vízzel oldjuk vissza, miközben a maximális koncentráció nem haladhatja meg a 100 mikrogramm/milliliter szintet, és ezt szisztémásan adjuk be, szubkután injekció, intraperitoneális injekció útján vagy folyamatos intravénás infúzióval vagy intravénás injekcióban. A folyamatos infúziónál a napi adagot hozzátehetjük 5 ml normál sóoldatba, és ezt az oldatot infundáltatjuk mechanikus szivattyúval vagy gravitációs úton.

A találmány lényegét a következő példákkal szemléltethetjük, de a találmány nem tekintendő ezáltal korlátozott jellegűnek.

#### PÉLDÁK

##### **Anyagok és módszerek**

A Schering-Plough Corporation (Union, NJ) cégtől kapott rekombináns hIL-4-et a javasolt koncentrációkban használjuk. A Schering-féle rhIL-4 95 %-osnál tisztább, és fajlagos aktivitása közelítőleg  $2 \times 10^7$  egység/fehérje-mg. A fajlagos aktivitást meghatározhatjuk olyan alkalmas vizsgálati eljárásokkal, mint amilyeneket leírnak Mosmann, J. Immunol. Methods, 65, 55-63 (1983) alatt.



A 25  $\mu\text{g}$  és 100  $\mu\text{g}$  steril port tartalmazó fiolákban kapott (összesen 30  $\mu\text{g}$ , illetve 120  $\mu\text{g}$  rhIL-4-tartalmúak) rhIL-4-et használjuk. A rhIL-4-et visszaoldjuk 1,2 ml USP szerinti injekciós minőségű steril víznek a fiolába történő beadásával, amikor 1,2 ml térfogatú, ml-enként 25  $\mu\text{g}$  vagy 100  $\mu\text{g}$  rhIL-4-et tartalmazó oldathoz jutunk. A visszaoldott oldatot 2° és 8°C közötti hőmérsékleten tároljuk felhasználásig, és a visszaoldástól számított 24 órán belül használjuk fel.

#### **A Hodgkin-kór kezelése**

Az IL-4-es kezeléshez összesen 24, a jelen definíció szerint szövettanilag kimutatott visszatérő vagy rezisztens Hodgkin-kórban szenvedő beteget választottunk ki. Valamennyi beteg mérhetően kóros volt, a fizikai vizsgálatkor két mérőleges átmérőben legalább 2 x 2 cm méretű daganattömeg, mellkasi röntgenvizsgálat, komputertomográfiás pásztázás vagy pozitív csontvelő-kiszívás és biopszia alapján. Mindenfajta kemoterápiás és/vagy besugárzásos terápiát leállítottunk legalább 4 héttel az IL-4-es kezelés beindítása előtt, s nem adtunk be kemoterápiás szert vagy végeztünk sugárterápiát az IL-4-es kezelés folyamán.

A betegeket naponta beadott 1,0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dózisú rhIL-4 segítségével kezeltük. A rhIL-4-et szubkután injekció útján adtuk be, és a kezeléseket 8-heti időtartamon át folytattuk.

Az IL-4-es terápia lezárását követően a beteget újra kezeltük kemoterápiás szerekkel 1-3 havi időtartamon át. A kemoterápiás szerek kombinációit használtuk, ideértve az antraciklineket, a vinkaalkaloidokat és az alkilezőszereket. A 24 beteg közül öt adott kedvező válaszokat a kemoterápiára,

amit bizonyított a fenti definíció szerinti részleges vagy teljes válasz.

A betegek válaszainak kiértékelésekor minden mérhető laesiora kitértünk, és a kedvező választ tanúsító betegekből nem mutattunk ki új laesiokat. A "teljes választ" alátámasztotta a betegség valamennyi bizonyítékának az eltűnése, beleértve a negatív kétoldali csontvelő-leszívást és biopsziát.

#### **A non-Hodgkin-limfoma kezelése**

Három, szövettanilag kimutatott visszatérő vagy rezisztens non-Hodgkin-limfomában szenvedő beteget választottunk ki az IL-4-es kezeléshez. A betegek kiválasztása, kezelése és kiértékelése lényegileg ugyanazon terv szerint történt, mint amit fentebb megadtunk a Hodgkin-kóros betegeknél, viszont napi 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dózisszintet használva.

Az IL-4-es terápia lezárását követően a betegeket újra kezeltük kemoterápiás szerekkel, lényegileg ugyanazt a tervet használva, mint amit fentebb leírtunk a Hodgkin-kóros betegeknél. A 3 beteg közül egy tanúsított kedvező választ a kemoterápiára, részleges vagy teljes válaszával definiálva.

A találmány módosításai és változtatásai végrehajthatók anélkül, hogy eltérnének annak szellemétől és körétől, amint az ki fog tűnni a szakmában szokásos ügyességgel rendelkezők számára. Az itt leírt specifikus megvalósítási módok csak példaként szolgálnak, és a találmány nem tekintendő ezáltal korlátozott jellegűnek.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. IL-4 felhasználása egy vagy több más kemoterápiás szer rákellenes hatásait potenciáló gyógyszer előállítására, azzal jellemezve, hogy a rákban szenvedő emlősbe a többi kemoterápiás szerrel együttesen juttatjuk be az IL-4 hatásos mennyiségét.

2. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az IL-4-et a többi kemoterápiás szerrel végzett kemoterápia beindítása előtt juttatjuk be.

3. Az 1. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az IL-4-et a többi kemoterápiás szerrel egyidőben juttatjuk be.

4. IL-4 felhasználása kemoterápiás szerek rákellenes hatásait potenciáló gyógyszer előállítására, azzal jellemezve, hogy:

(a) az IL-4-nek hatásos mennyiségét juttatjuk be olyan rákban szenvedő emlősbe, amely rezisztenssé vált egy vagy több más kemoterápiás szerrel szemben, olyan időtartamon át, amely elegendő a más kemoterápiás szerekkel szembeni szenzibilitás kiváltására; majd

(b) visszaállítjuk az említett emlősöknek a kezelését más kemoterápiás szerekkel.

5. Az 1-4. igénypontok szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az emlős emberi lény.

6. Az 5. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a rák a Hodgkin-kór vagy a non-Hodgkin-limfoma.

7. Az 1-4. igénypontok szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az IL-4 a humán IL-4.

8. A 7. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a humán IL-4 a rekombináns humán IL-4.

9. A 8. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy a rekombináns humán IL-4-et E. coliban termelik.

10. A 4. igénypont szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az IL-4-et naponként adjuk be körülbelül 8 hetes időszakon át, mielőtt újraindítanók a más kemoterápiás szerekkel végzett kezelést.

11. Az 1-4. igénypontok szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az IL-4-et szubkután módon juttatjuk be.

12. Az 1-4. igénypontok szerinti felhasználás, azzal jellemezve, hogy az IL-4-et intravénás úton juttatjuk be.

13. Módszer kemoterápiás szerek rákellenes hatásainak potenciálására, azzal jellemezve, hogy a rákban szenvedő emlősnek az IL-4 hatásos mennyiségét adjuk be egy vagy több más kemoterápiás szerrel együttesen.

14. IL-4-et tartalmazó gyógyszerészeti készítmény egy vagy több más kemoterápiás szer rákellenes hatásainak potenciálására való felhasználásra.

15. A 14. igénypont szerinti gyógyszerészeti készítmény, azzal jellemezve, hogy a rákban szenvedő emlősnek az IL-4 hatásos mennyiségét adjuk be más kemoterápiás szerekkel együttesen.

A meghatalmazott:

*Dr. Tóth  
Pavoni*

**Beliczay László**  
szabványügyi osztályvezető  
az NPK 100/1997. (VI. 27.) Kormányrendelet  
5. mellékletének 1. pontja szerinti  
H. 100/1997. (VI. 27.) Kormányrendelet  
5. mellékletének 1. pontja szerinti