SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 28.04.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 2 122 519

(32) Dátum priority: 29.04.94

(33) Krajina priority: CA

(40) Dátum zverejnenia: 05.08.98

(86) Číslo PCT: PCT/CA95/00259, 28.04.95

(21) Číslo dokumentu:

1379-96

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

A 61K 31/725

(71) Prihlasovateľ: Hyal Pharmaceutical Corporation, Mississauga, Ontario, CA;

(72) Pôvodca vynálezu: Falk Rudolf Edgar, Toronto, Ontario, CA;
Asculai Samuel Simon, Toronto, Ontario, CA;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku, jej použitie a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Je opísaná kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku, ktorá zahŕňa: 1) vo forme vhodnej na systematické podávanie netoxické dávkové množstvo obsahujúce i) účinné množstvo formy kyseliny hyalurónovej zvolenej zo súboru zahŕňajúceho kyselinu hyalurónouvú a jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 daltonov a ii) liečivo zvolené zo súboru zahŕňajúceho a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne iii) antioxidant; 2) netoxické dávkové množstvo farmaceutického prostriedku na injekcie, pričom toto dávkové množstvo je vo forme priamo injektovateľnej do nádora a zahŕňa účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného na použitie pri liečení rakoviny a účinné množstvo formy hyalurónovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho kyselinu hyalurónovú a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 daltonov v sterilnej vode. Použitie kombinácie dávkových množstiev farmaceutického prostriedku na výrobu liečiva na prevenciu alebo redukciu metastáz u pacienta postihnutého rakovinou.

Kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku, jej použitie a farmaceutický prostriedok

Oblasť techniky

Vynález sa týka liečenia rakoviny a prevencie vzniku metastáz u pacientov postihnutých rakovinou. Ďalej sa vynález týka farmaceutických prostriedkov a dávkových množstiev vhodných pre liečenie a prevenciu vyššie uvedených chorôb. Jednou špecifickou aplikáciou tohoto vynálezu je liečenie rakoviny prsníka a prevencia vzniku metastáz u pacientov postihnutých týmto druhom rakoviny.

Doterajší stav techniky

Konvenčné liečenie rakoviny prsu zahŕňa mastektomiu, chirurgické odstránenie tkaniva prsníka. Tento postup môže zahŕňať jednoduchú lumpektómiu až radikálny postup, pri ktorom chirurg odstráni vnútorný reťazec lymfatických uzlín mliečnej žľazy, podložné prsné svaly a susedné axilárne lymfatické uzliny.

V prípadoch včasnej detekcie rakoviny prsníka sa v súčasnosti uznáva za vhodnú terapiu terapia, pri ktorej zostáva prsník zachovaný. V súčasnosti sú teda ako alternatívy navrhované lumpektómia spolu s axilárnou klearanciou a rádioterapiou. Stále však existuje veľká kontroverzia pokiaľ ide o ultimatívne minimálne liečenie k dosiahnutí vhodnej lokálnej kontroly. Takto je to u všetkých druhov rakovín. Pri voľbe vhodného liečenia je nutné mať ohľad na to, aby bola rakovina eliminovaná a aby bola odstránená možnosť recidívy, napríklad v prsníku alebo aj inde, prostredníctvom metastáz.

V publikovanej prihláške PCT č. WO 91/04058 je popísané nové liečenie rôznych chorôb, mi. taktiež rakoviny, pri ktorom sa podávajú dávkové množstvá farmaceutických prostriedkov obsahujúcich účinné množstvá nesteroidného protizápalového liečiva (NSAID), vitamínu C, protirakovinového činidla a iných liečiv spolu s určitou formou hyalurónovej kyseliny, ako je

napríklad hyaluronát sodný s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton v množstve aspoň 10 mg/70 kg telesnej hmotnosti. Na strane 27, riadok 35 tohoto dokumentu je uvedené, že tieto dávky je možné podávať intravenózne, intrapleurálne a priamo do nádoru injekčným podávaním pri použití ihly monitorovanej sonografom alebo CT.

V prípade VII (viď strana 42 až 43) je popísané liečenie masívnej rakoviny prsu s hmatnými supraklavikulárnymi a auxiliárnymi lymfatickými uzlinami. Toto liečenie zahŕňa podávanie kombinácie kyseliny hyalurónovej a/alebo jej solí s konvenčnou chemoterapiou aplikovanou systematicky injekciou do nádoru a inštaláciou do intrapleurálnej dutiny (strana 45 riadok 3 až 5).

V tomto dokumente je taktiež popísané systematické podávanie kombinácií kyseliny hyalurónovej a/alebo jej solí s látkami typu NSAID, kyselinou askorbovou (vitamínom C), protirakovinovými liečivami ai.

Publikácia WO/CA93/00061 sa týka topického liečenia kožných chorôb a stavov, ktoré zahŕňa topickú aplikáciu špecifického dávkového množstva popísaného farmaceutického prostriedku. Takéto topické podávanie sa napríklad používa pri liečení karcinómu bazálnych buniek. Z kože sa toto dávkové množstvo uvoľňuje do lymfatického systému (pozri strana 31 riadok 35). Počas zotrvávania v koži, najmä v epidermis, liečia tieto liečivá chorobu alebo stav kože, pričom určitá forma hyalurónovej kyseliny (napríklad hyaluronát sodný s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton) sprostredkováva transport týchto liečiv do kože. Použitím látok typu NSAID je inhibovaná syntéza prostaglandínu, sú blokované makrofágy a bunky N.K. (strana 26, riadok 27 až strana 27 riadok 35), čo umožní makrofágom a bunkám N.K. likvidovať túto chorobu.

Pri liečení rakoviny je síce deštrukcia malígneho nádoru a jeho odstránenie a eradikácia celej choroby konečným cieľom, ale

nedá sa uskutočňovať bez ohľadu na možnosť vzniku metastáz. Je potrebné zabrániť vzniku metastáz a recidíve, predovšetkým vzniku metastáz v zraniteľných orgánoch akým je pečeň.

Pri dávnejších liečeniach nebol metastatickému účinku (vzniku metastáz) pripisovaný dostatočný význam. V ohnisku záujmu sa nachádzala deštrukcia nádoru a jeho odstránenie. Pri predpisovaných liečeniach bola teda snaha malígny nádor zlikvidovať. Pritom však boli pri mnohých postupoch tolerovaná syntéza prostaglandínu v tkanive (ktorý inhibuje funkciu makrofágov a buniek N.K. spočívajúcu v usmrcovaní rakovinových buniek a deštrukcii nádoru). Tým sa rakovinovým bunkám uvoľneným z nádoru, ale nie zničeným, umožnilo cestovať v tele a usídliť sa v zraniteľnejšej oblasti (napríklad v pečeni alebo pľúcach). Takýto postup predstavuje vlastne recept pre vznik metastáz.

Úlohou tohto vynálezu bolo vyvinúť nový spôsob liečenia rakoviny, ktorý by bolo možné konkrétne aplikovať pri liečení rakoviny prsníka.

Ďalšou úlohou tohto vynálezu bolo znížiť riziko vzniku metastáz pri takomto liečení.

Ešte ďalšou úlohou tohoto vynálezu bolo znížiť riziko recidívy tejto choroby, napríklad rakoviny prsníka.

Ešte ďalšou úlohou tohto vynálezu bolo vyvinutie farmaceutických prostriedkov a dávkových množstiev farmaceutických prostriedkov vhodných na to, aby boli použité pri týchto spôsoboch liečenia. Tieto a ďalšie úlohy, ktoré vynález rieši, budú odborníkom v tomto obore zrejmé na základe nasledujúcich zhrnutí podstaty vynálezu a podrobného popisu jednotlivých aspektov vynálezu.

Podstata vynálezu

S prekvapením bolo teraz objavené nové liečenie rakoviny

(napríklad rakoviny prsníka, tj. malígnych nádorov prsníka), pri ktorom sa nielen dosahuje zmenšenie, ústup a vymiznutie malígneho nádoru (ako napríklad nádoru prsníka), ale sa tiež neočakávane znižuje riziko metastáz.

Jedným z predmetov tohoto vynálezu je nový spôsob liečenia rakoviny u človeka, predovšetkým malígnych nádorov, ako sú napríklad nádory prsníka, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

1) priamo do nádoru injekčne podá netoxické dávkové množstvo farmaceutického prostriedku obsahujúceho účinné netoxické množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného na to, aby bolo použité pri liečení rakoviny (napríklad asi 1 až asi 2 mg Novatronu(R) (mitoxantronu) alebo iného chemoterapeutického činidla (interferónu alebo NSAID) a účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton) (napríklad asi 10 až asi 20 mg hyaluronátu sodného) v sterilnej vode (pričom množstvo, ktoré je možné priamo injekčne podať do nádoru je obmedzené veľkosťou nádoru) a

2) podá, prednostne systémovo (prednostne intravenózne) kombinácia, prednostne dávkové množstvo farmaceutického prostriedku obsahujúceho

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac [z dôvodu neexistencie toxicity a na zníženie vedľajších účinkov akéhokoľvek liečiva (napríklad NSAID) s touto látkou podávaného, pričom množstvo formy kyseliny hyalurónovej prevyšuje asi 200 mg/70 kg telesnej hmotnosti];

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v účinnom netoxickom množstvo v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické množstvo chemoterapeutického činidla popísaného v odstavci 1) vyššie (protirakovinového liečiva alebo liečiva vhodného na liečenie rakoviny atď.) a ich kombinácií, poprípade s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g).

Ak sa používa určitá forma kyseliny hyalurónovej v množstve vyššom ako 200 mg/70 kg, sú nepriaznivé vedľajšie účinky spojené s podávaním liečiva (NSAID, chemoterapeutického činidla) znížené, pokiaľ nie sú odstránené úplne.

Frekvencia terapeutických aplikácií pri liečení malígnych nádorov môže všeobecne ležať v rozmedzí od 1 do 4 alebo viac (podľa potreby) aplikácií za mesiac. V prípade rakoviny prsníka je frekvencia injekčného systémového (intravenózneho) podávania dávkového množstva farmaceutického prostriedku, podľa pododstavca i) uvedeného vyššie priamo do malígneho nádoru prsníka, ktorý obsahuje

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg liečiva s touto formou kyseliny hyalurónovej podávaného, pričom množstvo tejto formy kyseliny prevyšuje 200 mg/70 kg telesnej hmotnosti (z dôvodu neexistencie toxicity);

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické množstvo chemoterapeutického činidla popísaného v odstavci 1) vyššie (protirakovinového liečiva alebo liečiva vhodného na liečenie rakoviny atď.) a ich kombinácií, poprípade s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g);

asi raz až trikrát za mesiac.

Pritom forma kyseliny hyalurónovej, napríklad hyaluronát sodný, zaisťuje alebo vyvoláva transport liečiv a terapeutických činidiel do nádorového tkaniva s cieľom jej deštrukcie a inhibície syntézy prostaglandínu.

Na prsník obsahujúci malígny nádor môže byť aplikovaná tiež hypertermická (tepelná) terapia. Tiež sa dajú použiť iné terapeutické režimy. V závislosti do množstva podávaného liečiva typu NSAID a množstva podávaného hyaluronátu sodného je možné ako preventívne opatrenie použiť intravenózne podávanie protivredového liečiva, ako je napríklad ranitidín; toto protivredové liečivo sa podáva intravenózne spolu s hyaluronátom sodným.

Ďalším aspektom tohoto vynálezu je nový spôsob liečenia rakoviny, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

1) systémovo (prednostne intravenózne) človekovi podá dávkové množstvo obsahujúce účinné netoxické množstvo liečiva vhodného na to, aby bolo použité pri liečení rakovín, samotného, alebo prednostne s účinným množstvom určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton) (napríklad asi 10 až 20 mg hyaluronátu sodného) a

2) systémovo (prednostne intravenózne) sa podá dávkové množstvo farmaceutického prostriedku obsahujúceho

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac (z dôvodu neexistencie toxicity);

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické množstvo chemoterapeutického činidla na liečenie rakoviny alebo ich ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g).

Vyššie uvedené stupne sa opakujú určitý čas v intervaloch, ktoré sú zvolené tak, aby vyhovovali pacientovi.

Neočakávane sa zistilo (toto zistenie tvorí ďalší aspekt tohoto vynálezu), že pacienti, ktorým boli podávané dávkové množstvá popísané vyššie počas liečenia, nevykazovali žiadne metastatické účinky (tj. nedošlo u nich k vzniku metastáz). Riziko vzniku metastáz sa teda dramaticky znížilo, čo je značne prekvapujúce.

V súlade s tým je ďalším aspektom tohoto vynálezu nový spôsob liečenia zameraný na zníženie rizika vzniku rakovinových metastáz u pacientov postihnutých rakovinou, kde pri tomto liečení (ktoré je prednostne kombinované s inými spôsobmi liečenia rakoviny, napríklad spôsobmi uvedenými vyššie) sa pacientovi s cieľom liečenia rakoviny systémovo (prednostne intravenózne) podáva dávkové množstvo farmaceutického prostriedku obsahujúceho

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac (z dôvodu neexistencie toxicity);

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) v účinnom netoxickom množstve, napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické množstvo chemoterapeutického činidla (protirakovinového činidla alebo činidla vhodného na liečenie rakoviny atď.) alebo ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g),

pričom v podávaní sa pokračuje v pravidelných intervaloch (napríklad 1 až 4 x mesačne) počas liečenia.

Prihlasovateľ sa domnieva, že vyššie uvedené spôsoby liečenia sú úspešné vďaka inhibícii syntézy prostaglandínu, ktorá vedie k reaktivácii makrofágov a buniek N.K. pre likvidáciu rakoviny, vďaka tom, že je zabránené neoangiogenéze alebo že je neoangiogenéza aspoň čiastočne sťažená (kombináciou kyseliny hyalurónovej s NSAID), vďaka tomu, že je produkcia prostacyklínu zvýšená pôsobením vitamínu C (askorbátu sodného), ak sa použije. Pritom kyselina hyalurónová (napríklad hyaluronát sodný) sa odstraňuje prostredníctvom lymfatického systému, čo sa zistí pomocou priameho merania koncentrácie hyaluronanu (obsiahnutého v tele), ktoré ukazuje, že táto koncentrácia je v lymfe vyššia ako v plazme. Už pri jedinej dávke liečiva s hyalurónovou kyselinou (formou hyalurónovej kyseliny, napríklad hyaluronátom sodným), bol pozorovaný predĺžený účinok, ktorý sa podľa názoru prihlasovateľa dosahuje tým, že kyselina hyalurónová podaná intravenózne prechádza cez lymfatické cesty. Na základe toho by bolo možné predpokladať zlepšenie a predĺženie účinku, pokiaľ ide o potlačenie imunity, napríklad použitím cyklosporínu. To bolo potvrdené niekoľkými začiatočnými experimentmi pri použití intestinálnych transplantátov (alloštepov), pri ktorých sa črevo transplantuje na arteriálny venózny pedunkulus, ale všetky lymfatiká sú odstránené. Keď teda liečivo vstupuje do arteriálnej cirkulácie, je prenesené do lymfatických ciest, ale nedochádza k žiadnemu lymfatickému uvoľneniu, pri ktorom by mohlo z čreva odísť. Liečivo preto zostáva v štepe dlho. Pri začiatočných experimentoch prihlasovateľa mala jedna alebo dve dávky cyklosporínu v kyseline hyalurónovej za následok nekonečné prežitie alloštepu.

Keďže napríklad hyaluronát sodný transportuje, nesie alebo vyvoláva transport liečiva, je toto liečivo tiež vnášané do

lymfatických uzlín a tu je uvoľňované. Keďže krvný prúd tiež preberá napríklad hyaluronát sodný a teda liečivo, hyaluronát sodný a liečivo budú dopravené do pečene (pričom hyaluronát sodný bude liečivo transportovať do pečeňového tkaniva a pečeňových buniek). Dochádza teda k dodávke hyaluronátu sodného a liečiva (napríklad NSAID či protirakovinového liečiva) do dvoch hlavných miest nascentných metastáz, pričom hyaluronát sodný uľahčuje transport liečivo do tkaniva (lymfatických uzlín a pečene), kde dochádza k prevencii vývoja rakoviny a/alebo metastáz. Hyaluronát sodný (a iné formy kyseliny hyalurónovej, vrátane samotnej kyseliny hyalurónovej) je teda možné podávať systémovo s liečivom a pri takomto podaní dochádza k dodávke liečiva s použitou formou hyalurónovej kyseliny do lymfatických uzlín a pečene. Takéto podávanie pomáha znižovať riziko vzniku metastáz, čo potvrdzujú výsledky skúšania inhibície a dokonca prevencie vzniku metastáz rakoviny u liečených ľudí. Takéto podávanie je tiež možné použiť na liečenie rakoviny lymfatického systému, rakoviny pečene, ak je tam už prítomná.

Ak je liečená rakovina tvorená malígnymi nádormi prsníka a liečenie zahrnuje systémové podávanie priamej injekcie (niekoľkokrát mesačne v čase liečenia rakoviny), napríklad hyaluronátu sodného s protirakovinovým liečivom a/alebo NSAID, vedie k zníženiu veľkosti alebo k vymiznutiu nádorov. S prekvapením sa zistilo, že toto zníženie nie je sprevádzané vznikom metastáz.

Ďalším aspektom tohto vynálezu je nové dávkové množstvo farmaceutického prostriedku vo forme vhodnej pre systémové podávanie (obvykle intravenózne podávanie z intravenózneho vaku), pričom každé takéto dávkové dávkové množstvo zahrnuje

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac [z dôvodu neexistencie

toxicity a na zníženie vedľajších účinkov akéhokoľvek liečiva podávaného s touto formou kyseliny hyalurónovej, pričom množstvo formy kyseliny hyalurónovej je vyššie ako asi 200 mg/70 kg telesnej hmotnosti];

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v účinnom netoxickom množstvo, napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné nétoxické dávkové množstvo chemoterapeutického činidla (protirakovinového činidla alebo činidla vhodného na liečenie rakoviny) a ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g).

Ďalším aspektom tohto vynálezu je nové dávkové množstvo farmaceutického prostriedku pre injekčné podávanie (vo forme vhodnej pre injekcie), ktoré je vhodné na to, aby bolo použité napríklad s vyššie uvedeným dávkovým množstvom, pričom toto dávkové množstvo je umiestené v nádobe alebo fľaštičke vhodnej na to, aby bola použitá pre injekcie (napríklad v injekčnej striekačke) a obsahuje účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného na to, aby bolo použité pri liečení rakoviny (napríklad rakoviny prsníka, pričom v tomto prípade sa toto dávkové množstvo injekčne podáva do každého nádoru prsníka) (napríklad asi 1 až 2 mg mitoxantronu) a účinné množstvo formy hyalurónovej kyseliny, napríklad hyalurónovej kyseliny a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton) (napríklad asi 10 až asi 20 mg hyaluronátu sodného) v sterilnej vode.

Ďalším aspektom tohto vynálezu je použitie nového dávkového množstva farmaceutického prostriedku obsahujúceho

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac [z dôvodu neexistencie toxicity];

ii) účinné netoxické množstvo liečiva zvoleného zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické množstvo chemoterapeutického činidla (protirakovinového činidla alebo činidla vhodného na liečenie rakoviny) alebo ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g),

na

a) liečenie rakoviny u pacienta a

b) prevenciu vzniku metastáz u pacienta postihnutého rakovinou.

Ďalším aspektom tohoto vynálezu je použitie

A) dávkového množstva farmaceutického prostriedku pre injekcie (vo forme vhodnej pre injekcie), pričom toto dávkové množstvo je obsiahnuté v nádobe alebo fľaštičke pre injekcie a obsahuje účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného na to, aby bolo použité pri liečení rakoviny (napríklad rakoviny prsníka, kde v tomto prípade sa toto dávkové množstvo injekčne podáva do každého nádoru prsníka) (napríklad asi 1 až asi 2 mg mitoxantrónu) a účinné množstvo formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton) (napríklad asi 10 až asi 20 mg hyaluronátu sodného) v sterilnej vode; a

B) dávkového množstva obsahujúceho

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac [z dôvodu neexistencie toxicity];

ii) účinné netoxické množstvo liečiva zvoleného zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické množstvo chemoterapeutického činidla (protirakovinového činidla alebo činidla vhodného na liečenie rakoviny) alebo ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej

realizácii v množstve 25 g),

na

a) liečenie rakoviny u pacienta,

b) prevenciu vzniku metastáz u pacienta postihnutého rakovinou a/alebo

c) dodanie liečiva do lymfatického systému a/alebo pečene.

Ďalším aspektom tohoto vynálezu je použitie jednak

I) netoxického dávkového množstva farmaceutického prostriedku pre injekcie (vo forme vhodnej pre injekcie), pričom toto dávkové množstvo je obsiahnuté v nádobe alebo fľaštičke pre injekcie a obsahuje účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného na to, aby bolo použité pri liečení rakoviny (napríklad rakoviny prsníka, kde v tomto prípade sa toto dávkové množstvo injekčne podáva do každého nádoru prsníka) (napríklad asi 1 až asi 2 mg mitoxantrónu) a účinné množstvo formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton) (napríklad asi 10 až asi 20 mg hyaluronátu sodného) v sterilnej vode; a jednak

II) netoxického dávkového množstva obsahujúceho

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac [z dôvodu neexistencie toxicity];

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až

60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) terapeuticky účinné netoxické dávkové množstvo chemoterapeutického činidla (protirakovinového činidla alebo činidla vhodného na liečenie rakoviny) alebo ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g),

na

a) liečenie rakoviny u pacienta,

b) prevenciu vzniku metastáz u pacienta postihnutého rakovinou a/alebo

c) dodanie liečiva do lymfatického systému a/alebo pečene.

Ďalším aspektom tohoto vynálezu je

A) účinné netoxické dávkové množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodné na to, aby bolo použité pri liečení rakoviny (napríklad rakoviny prsníka, kde v tomto prípade sa toto dávkové množstvo injekčne podáva do každého nádoru prsníka) (napríklad asi 1 až asi 2 mg mitoxantrónu) a účinné množstvo formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton) (napríklad asi 10 až asi 20 mg hyaluronátu sodného) v sterilnej vode; a jednak

B)

i) účinné množstvo určitej formy kyseliny hyalurónovej, napríklad kyseliny hyalurónovej a/alebo jej farmaceuticky vhodnej

soli, prednostne hyaluronátu sodného s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 Dalton (napríklad 150 000 až 225 000 Dalton), napríklad asi 100 až asi 200 mg alebo viac [z dôvodu neexistencie toxicity];

ii) liečivo zvolené zo súboru zahrnujúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), napríklad v množstve v rozmedzí od asi 30 do asi 100 mg (napríklad 30 až 60 mg) trometamínovej soli ketoralaku (predávaného pod ochrannou známkou Toradol) a 50 až 100 mg diklofenaku alebo sodnej soli diklofenaku (predávaného napríklad pod ochrannou známkou Voltarol);

b) účinné netoxické dávkové množstvo chemoterapeutického činidla (protirakovinového činidla alebo činidla vhodného na liečenie rakoviny) alebo ich kombinácií, prednostne s

iii) antioxidantom, napríklad vitamínom C (pri jednej realizácii v množstve 25 g)

na výrobu dvoch farmaceutických prostriedkov, jedného zo zložiek A) a jedného zo zložiek B), vždy na liečenie rakoviny, s cieľom prevencie vzniku metastáz a/alebo dodania liečiva do lymfatického systému a/alebo pečene.

Vhodná forma hyaluronátu sodného je tvorená frakciou frakciou dodávanou firmou Hyal Pharmaceutical Corporation obsiahnutou v 15ml fľaštičke obsahujúcej hyaluronát sodný 20 mg/ml (300 mg/fľaštička - várka 2F3). Frakcia hyaluronátu sodného je tvorená 2% roztokom látky so strednou molekulovou hmotnosťou približne 225 000 Dalton. Táto frakcia tiež obsahuje vodu q.s., ktorá je trojnásobne predestilovaná a sterilná, v súlade s požiadavkami liekopisu U.S.P. pre injekčné prípravky. Fľaštičky s kyselinou hyalurónovou a/alebo jej soľou môžu byť zhotovené z borosilikátového skla typu 1 a uzatvorené butylkaučukovou zátkou, ktorá nereaguje s obsahom fľaštičky.

Frakcia kyseliny hyalurónovej a/alebo jej soli (napríklad sodnej soli), homológa, analógu, derivátu, komplexu, esteru, fragmentu a podjednotky kyseliny hyalurónovej, prednostne kyseliny hyalurónovej samej a jej soli, môže obsahovať kyselinu hyalurónovú a/alebo jej soľ s týmito vlastnosťami:

Prečistená, v podstate apyrogénna frakcia kyseliny hyalurónovej, získanej z prírodného zdroja, ktorá má aspoň jednu z vlastností zvolených z ďalej uvedeného súboru (a prednostne tieto vlastnosti):

(i) molekulovú hmotnosť v rozmedzí od 150 000 do 225 000 Dalton;

(ii) obsah sulfátovaných mukopolysacharidov nižší ako asi 1,25 % hmotnostného, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(iii) obsah proteínu nižší ako asi 0,6 % hmotnostného, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(iv) obsah železa nižší ako asi 150 ppm, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(v) obsah olova nižší ako asi 15 ppm, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(vi) obsah glukozamínu nižší ako 0,0025 %;

(vii) obsah kyseliny glukurónovej nižší ako 0,025 %;

(viii) obsah N-acetylglukozamínu nižší ako 0,025 %;

(ix) obsah aminokyselín nižší ako 0,0025 %;

(x) UV-extinkčný koeficient pri 257 nm nižší ako asi 0,275;

(xi) UV-extinkčný koeficient pri 280 nm nižší ako asi 0,25 a

(xii) hodnotu pH v rozmedzí od 7,3 do 7,9.

Hyalurónová kyselina je prednostne zmiešaná s vodou a použitá frakcia kyseliny hyalurónovej má strednú molekulovú hmotnosť v rozmedzí od 150 000 do 225 000 Dalton. Frakcia kyseliny hyalurónovej s výhodou vyhovuje aspoň jednej vlastnosti zvolenej z tohoto súboru (a prednostne všetkým týmto vlastnostiam):

(i) obsah sulfátovaných mukopolysacharidov nižší ako asi 1 % hmotnostné, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(ii) obsah proteínu nižší ako asi 0,4 % hmotnostného, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(iii) obsah železa nižší ako asi 100 ppm, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(iv) obsah olova nižší ako asi 10 ppm, vztiahnuté na celkovú hmotnosť;

(v) obsah glukozamínu nižší ako 0,00166 %;

(vi) obsah kyseliny glukurónovej nižší ako 0,0166 %;

(vii) obsah N-acetylglukozamínu nižší ako 0,0166 %;

(viii) obsah aminokyselín nižší ako 0,00166 %;

(ix) UV-extinkčný koeficient pri 257 nm nižší ako asi 0,23;

(x) UV-extinkčný koeficient pri 280 nm nižší ako asi 0,19 a

(xi) hodnotu pH v rozmedzí od 7,5 do 7,7.

Pôvodcovia tiež navrhujú používať hyaluronát sodný, ktorý vyrába a dodáva firma LifeCore(R) Biomedical, Inc., ktorý má tieto vlastnosti:

Vlastnosť	Popis
vzhľad	biele a krémovo zafarbené častice
zápach	žiadny nie je zistený
viskozitná stredná molekulová hmotnosť	< 750 000 dalton
UV/Vis 190-820nm	zhodný s referenčnou vzorkou
optická hustota (OD), 260 nm	< 0,25 jednotky OD
citlivosť na hyaluronidázu	pozitívna odpoveď
IČ	zhodný s referenčnou vzorkou
pH, 10 mg/g roztok	6,2 až 7,8
voda	maximálne 8 %
proteín	< 0,3 /ug/mg NaHy
acetát	< 10,0 /ug/mg NaHy

ťažké kovy, maximálny obsah (ppm)

As	Cd	Cr	Co	Cu	Fe	Pb	Hg	Ni
2,0	5,0	5,0	10,0	10,0	25,0	10,0	10,0	5,0

Vlastnosť	Popis
mikrobiálne biologické znečistenie	nie je pozorované
endotoxín	< 0,07 EU/mg NaHy
skúšanie biologickej bezpečnosti	úspešne prejde skúškou toxicity v oku králika

Ďalšia forma hyaluronátu sodného je trhu k dostaniu pod označením Hyaluronan HA-M5070 (výrobok firmy Skymart Enterprises, Inc.) a má tieto vlastnosti:

Skúška vlastností:

Výsledky:

várka č.	HG1004
pH	6,12
kondroitínsulfát	nezistený
proteín	0,05 %
ťažké kovy	nie viac ako 20 ppm
arzén	nie viac ako 2 ppm
strata sušením	2,07 %
zvyšok po zapálení	16,96 %
limitné viskozitné číslo	12,75 dl/g (XW: 679 000)
dusík	3,14 %
stanovenie	104,1 %
mikrobiologické číslo	80/g
E. coli	negatívna
pliesne a kvasinky	nie viac ako 50/g

Môžu sa použiť aj iné formy kyseliny hyalurónovej a/alebo jej solí a analógov, homológov, derivátov, komplexov, esterov, fragmentov a podjednotiek kyseliny hyalurónovej od iných dodávateľov, napríklad formy popísané v doterajšom stave

techniky, pri predpoklade, že zvolená forma kyseliny hyalurónovej je schopná transportovať liečivo.

Odkazy na potenciálne vhodnú kyselinu hyalurónovú, jej zdroje, spôsoby jej výroby a jej izoláciu sú uvedené v nasledujúcich citáciách:

V US patente č. 4 141 973 sú popísané frakcie kyseliny hyalurónovej (vrátane jej sodných solí), ktoré majú

"a) priemernú molekulovú hmotnosť vyššia ako asi 750 000, prednostne vyššiu ako asi 1 200 000, tj. limitné viskozitné číslo vyššie ako asi 1 400 cm^3/g a prednostne vyššie ako asi 2 000 cm^3/g;

b) obsah proteínu nižší ako 0,5 % hmotnostného;

c) absorbanciu ultrafialového svetla 1% roztoku hyaluronátu sodného nižšiu ako 3,0 pri vlnovej dĺžke 257 nm a nižšiu ako 2,0 pri vlnovej dĺžke 280 nm;

d) kinematickú viskozitu 1% roztoku hyaluronátu sodného vo fyziologickom pufri vyššie ako asi 10^{-3} m^2/s, prednostne vyššiu ako 10^{-2} m^2/s;

e) molárnu optickú otáčavosť 0,1 až 0,2% roztoku hyaluronátu sodného vo fyziologickom pufri nižšiu ako -11×10^3 deg-cm^2/mol (disacharid), merané pri 220 nm;

f) ak sa 1 ml 1% roztoku tohoto hyaluronátu sodného rozpusteného vo fyziologickom roztoku implantuje do sklovca oka opice (Owl monkey), pričom sa ním nahradí približne 1/2 prítomného kvapalného sklovca, nedôjde k žiadnej podstatnej celulárnej infiltrácii Camera vitrea bulbi a Camera oculi anterior, žiadnym zábleskom v Humor aquosus, žiadnemu zákalu alebo zábleskom v sklovci a žiadnym patologickým zmenám rohovky, šošovky, dúhovky, sietnice a choroidea;

pričom táto kyselina hyalurónová je ďalej

g) sterilná a neobsahujúca pyrogény a

h) neantigénna".

Kanadský patent č. 1 205 031 (ktorý cituje US patent č. 4 141 973, ako doterajší stav techniky) sa týka frakcií kyseliny hyalurónovej so strednou molekulovou hmotnosťou od 50 000 do 100 000; od 250 000 do 350 000 a od 500 000 do 730 000, pričom sú tu diskutované spôsoby ich výroby.

Vynález je bližšie objasnený pomocou ďalej uvedených príkladov realizácie. Tieto príklady majú výlučne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú.

Príklady obsahujú dáta vzťahujúce sa na liečenie osôb postihnutých rakovinou. Je pripojený rozpis dávkových množstiev, ktoré každý pacient obdržal. Jednotliví pacienti a príslušné rozpisy sú označené vždy rovnakými písmenami slúžiacimi na identifikáciu. Chronológia podávania dávkových množstiev v každom z týchto rozpisov je uvedená v obrátenom poradí, čo znamená, že dávkové množstvá podané skôr sú uvedené na konci každého rozpisu a dávkové množstvá podané ako posledné sú uvedené na začiatku každého rozpisu.

Príklady realizácie vynálezu

Liečení pacienti

P r í k l a d 1

Pacient A - vek 42 rokov (žena)

- rakovina prsníka postihujúca celý prsník, žiadne predchádzajúce liečenie

- liečenie NSAID, askorbátom sodným a HA podávaným intravenózne a zároveň systemicky
- pri štyroch príležitostiach tiež injekčne podaná kombinácia Novatronu a HA
- dosiahnutá úplná odpoveď s totálnou regresiou lokálneho nádoru, nevyvinuli sa žiadne metastázy
- dávkovanie je uvedené v rozpise A

Pod označení "HA" sa rozumie hyaluronát sodný s molekulovou hmotnosťou nižšou ako 750 000 dalton.

P r í k l a d 2

Pacient B - vek 60 rokov (žena)

- lokálna recidíva po regionálnej excízii
- liečenie priamym injekčným podaním kombinácie Novatron/HA, 1 mg + 10 mg HA v štyroch rôznych dobách
- pacientka tiež dostávala kombináciu NSAID/HA - intravenózne
- počas 1,5 roku sa nádor zmenšil o 75 % pôvodnej veľkosti
- nevyvinuli sa žiadne metastázy
- dávkovanie pozri rozpis B

P r í k l a d 3

Pacient C - (žena)

- pacientka obdržala dávky uvedené v rozpise C vrátane priamych injekcií do nádoru (IT) v prsníku a intravenózneho podávania (IV)
- nádory s prekvapeným zmizli a nevznikli žiadne metastázy

P r í k l a d 4

Pacient D - (žena)

- pacientka obdržala dávky uvedené v rozpise D vrátane priamych

injekcií do nádoru (IT) v prsníku a intravenózneho podávania (IV)
- pacientka sa dobre držala

P r í k l a d 5

Pacient E - vek 55 rokov (žena)

- karcinóm prsníka, liečený kombináciou NSAID/HA a askorbátom sodným len intravenózne (tiež priame injekcie)
- z nádoru v supraklavikulárnych uzlinách sa počas posledných troch rokov nevyvinuli žiadne metastázy
- dávkovanie pozri rozpis E

P r í k l a d 6

Pacient F - vek 73 rokov (žena)

- karcinóm prsníka s metastázami v pečeni, liečenie počas 3 rokov pomocou NSAID, HA, askorbátu sodného + intravenóznej (IV) chemoterapie
- nádor bol stabilný, potom začal rásť, ale po celý čas sa nevyvinuli žiadne metastázy (zdá sa, že žiadne injekcie neboli podané do prsníka, ale boli podané injekcie do uzlín na ľavej strane krku
- liečenie prerušené s ohľadom na vek
- dávkovanie pozri rozpis F

P r í k l a d 7

Pacient G - vek 56 rokov (žena)

- karcinóm prsníka s metastázami do supraklavikulárnych uzlín; choroba bola stabilná počas 4 rokov v dôsledku súčasnej liečby pomocou NSAID, askorbátu sodného a HA (intravenózne)
- priame injekcie neboli podávané
- dávkové množstvá pozri rozpis G

P r í k l a d 8

Pacient H - vek 81 rokov (žena)

- karcinóm pravých pľúc podľa diagnózy s metastázami do mediastína
- liečenie zahrnovalo intravenózne podávanie NSAID, askorbátu sodného a HA každý týždeň
- nádor zostal stabilný, nevznikli žiadne metastázy a nakoniec došlo k určitému lokálnemu rastu
- liečenie bolo prerušené v dôsledku vysokého veku (81 rokov); pacientka bola bezmocná a nepriala si ďalšie liečenie
- pacientka zomrela v dôsledku srdcového zlyhania
- dávkové množstvá pozri rozpis H

P r í k l a d 9

Pacient I - vek 64 rokov (muž)

- karcinóm predstojnice; po intravenóznom podávaní kombinácie NSAID a HA a askorbátu sodného zostal úplne stabilný
- dávkovanie pozri rozpis I.

P r í k l a d 1 0

Pacient J - vek 65 rokov (muž)

- karcinóm kolorekta s metastázami do pečene, stav stabilný počas 2 rokov bez metastáz
- liečenie raz až dvakrát týždenne intravenóznym podávaním kombinácie askorbát sodný/HA a NSAID
- dávkové množstvá pozri rozpis J

Ďalej uvedené prídavné experimentálne dáta ilustrujú výsledky dosiahnuté pri liečení pacientov postihnutých rakovinou prsníka. Mnoho rokov boli títo pacienti experimentálne liečení

systemickým podávaním NSAID, askorbátu sodného a HA. Experimentálnemu liečeniu sa podrobilo celkovo 63 pacientov, ktorí absolvovali minimálny rozsah chirurgických zásahov, ak to bolo možné. Ak boli pacienti pozitívny na receptory estrogénu alebo progesterónu, dostávali činidlá blokujúce tento hormón. Ooforektómia bola uskutočňovaná len príležitostne. Chemoterapia bola aplikovaná v nízkych dávkach použitím Methotrexate (100 mg/100 mg HA - 1. deň) a 5-fluóruracilu (5-FU) (350 až 500 mg/100 mg HA - 2. a 3. deň), najprv bez HA a potom s injekčným podaním HA. Ak bol nádor považovaný za agresívnejší, bola použitá kombinácia štyroch liečiv v injekcii (pozri tabuľka 1).

T a b u ľ k a 1

Liečenie rakoviny prsníka

1. Chirurgická liečba

Modifikovaná radikálna mastektómia	23	pacientov
Segmentálna resekcia a disekcia lymfatických uzlín	40	pacientov

2. Hormonálna manipulácia

Podaný tamoxifén	33/63	pacientov
Chirurgická ooforektómia	3/63	pacientov

3. Chemoterapia

Podávaná kombinácia MTX (mitoxantron) a 5-FU (5-fluóruracil) alebo kombinácia Novatronu, 5-FU, Mitomycínu C a MTX (Mitoxantron)

4. Ožarovanie

1 prípad

5. Hypertermia

EMW 915 MHz	od roku 1982
do oblasti postihnutej rakovinou	všetci pacienti

6. Imunitná modulácia

(a) nešpecifické zvýšenie imunity
(b) modifikácia pomocou inhibítorov PGE2 a vysokých dávok askorbátu sodného

Bola snaha vyhnúť sa ožarovaniu. Hypertermia pri použití mikrovlnového ohrevu bola u týchto pacientov použitá na zvýšenie účinku liečiv. Týmto spôsobom bolo počas 9 rokov dosiahnuté 90% prežitie (pozri tabuľka 2).

T a b u ľ k a 2

Rakovina prsníka - pacienti a ich prežitie

Počet pacientov:	63
Štádium choroby:	I-14 II-49
Vek:	rozmedzie od 27 do 75 rokov, stredný vek 43 rokov
Počet preživších bez rakoviny:	55
Priemerná doba prežitia (roky):	8
Počet preživších s chorobou:	6
Počet zomretých následkom choroby:	2

Z vyššie uvedených dát je zrejmé, že podávanie miernych dávok chemoterapeutík s prídavkom NSAID a podávaním liečiv v HA sa prejavilo zlepšeným pomerom prežitia v skupine pacientov vysoko ohrozených recidivujúcou chorobou.

Tiež bolo uskutočnené alternatívne experimentálne liečenie v prípade lokálnej rakoviny prsníka so systemickými chorobami alebo bez nich. V jednej skupine pacientov najprv štyria pacienti odmietli chirurgickú a/alebo radiačnú liečbu. U jednej pacientky sa po ožarovaní dostavila recidíva v obidvoch prsníkoch a iný pacient vykazoval po ožarovaní pri príjme kostrové metastázy. Bolo uskutočnené injekčné podávanie Mitoxantronu (1 mg v 10 mg HA, raz až šesťkrát) až do vymiznutia nádoru. Okrem toho bola aplikovaná systemická chemoterapia v HA a hypertermia. Ak to bolo vhodné, boli použíté liečivá blokujúce hormóny. Týmto spôsobom bolo liečených celkovo 10 pacientov. Všetci vykázali úplnú odpoveď pokiaľ ide o regresiu lokálnej choroby (pozri tabuľka 3).

T a b u ľ k a 3

Alternatívne experimentálne liečenie rakoviny prsníka

Pacienti:

1. 10 pacientov experimentálne liečených mnoho rokov
   4 pacienti vykázali recidívu po chirurgickom liečení
   1 pacient vykázal recidívu po ožarovaní
   - postihnuté obidva prsníky

2. 1/10 pacientov malo vzdialené metastázy
   Všetci mali pozitívne axilárne lymfatické uzliny

Výsledky:
- 10/10 úplná lokálna odpoveď a regionálna odpoveď v uzlinách
- 2/10 (začiatoční pacienti zomreli na systemickú chorobu)
- 8/10 živí a v dobrom stave; stredná doba prežitia 3 roky
- výborný kozmetický výsledok.

Lokálna reakcia nebola nadmerná, napriek tomu, že jej súčasťou bolo začiatočné zväčšenie oblasti miesta nádoru. Návrat prsníka k normálu bol v niektorých prípadoch pôsobivý a v iných prípadoch bol pri mamografii zistený len minimálny rozsah zjazveného tkaniva.

Ide o jedinečný spôsob liečenia. Zdá sa, že liečivá podávané v HA postihujú takmer výlučne nádorové tkanivo a nemajú významný účinok na normálne tkanivo.

Dávkové množstvá použité v príkladoch je možné podrobiť rôznym zmenám a modifikáciám, bez toho, aby to znamenalo únik z rozsahu ochrany tohoto vynálezu.

Nasledujú rozpisy dávkovania u pacientov A až J.

PV 1379 - 96

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku k liečeniu rakoviny u človeka za účelom prevencie/redukcie metastáz, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa

1) vo forme vhodnej k syntetickému podávaniu netoxické dávkové množstvo obsahujúce

i) účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou 750000 Dalton a

ii) liečivo zvolené zo súboru zahŕňajúceho
a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a

b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne

iii) antioxidant a

2) netoxické dávkové množstvo farmaceutického prostriedku na injekcie, pričom toto dávkové množstvo je vo forme priamo injektovanej do nádoru a zahŕňa účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného k použitiu pri liečení rakoviny a účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750 000 Dalton v sterilnej vode.

2. Kombinácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že frekvencia systematického podávania a priameho injekčného podávania do malígneho nádoru leží v rozmedzí od 1 do 4 alebo viac (podľa potreby) ošetrení za mesiac.

3. Kombinácia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že rakovinou je rakovina prsníka a frekvencia priamych injekcií do malígneho nádoru prsníka a systematického podávania leží v rozmedzí od 1 do 3 alebo viac (podľa potreby) ošetrení za mesiac.

4. Kombinácia podľa nároku 1, 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že systematické podávanie zahŕňa intravenózne podávanie.

5. Kombinácia podľa nároku 1, 2 alebo 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že liečenie zahŕňa ďalej hypertermické ošetrenie tela.

6. Kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku k liečeniu rakoviny u človeka za účelom prevencie/redukcie metastáz, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa

1) vo forme vhodnej k syntetickému podávaniu netoxické dávkové množstvo obsahujúce

i) účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou 750000 Dalton a

ii) liečivo zvolené zo súboru zahŕňajúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a

b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne

iii) antioxidant a

2) netoxické dávkové množstvo farmaceutického prostriedku na injekcie, pričom toto dávkové množstvo je vo forme priamo injektovanej do nádoru a zahŕňa účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného k použitiu pri liečení rakoviny a účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750 000 Dalton v sterilnej vode.

7. Kombinácia podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že sa stupne 1) a 2) opakujú podľa potreby.

8. Kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku k zníženiu rizika u pacienta postihnutého rakovinou majúceho rakovinové metastázy (t.j. zníženie rizika u pacienta postihnutého metastázami alebo metastatickým efektom), **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa

1) vo forme vhodnej k syntetickému podávaniu netoxické dávkové množstvo obsahujúce

i) účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a jej farmaceuticky vhodné soli a ich

kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou 750000 Dalton a

ii) liečivo zvolené zo súboru zahŕňajúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a

b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne

iii) antioxidant a

2) netoxické dávkové množstvo farmaceutického prostriedku na injekcie, pričom toto dávkové množstvo je vo forme priamo injektovanej do nádoru a zahŕňa účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného k použitiu pri liečení rakoviny a účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750000 Dalton v sterilnej vode, pričom v systematickom podávaní a v priamom injekčnom podávaní do malígneho nádoru sa pokračuje v pravidelných intervaloch v priebehu doby, počas ktorej je rakovina liečená.

9. Kombinácia podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že frekvencia systematického podávania a priameho injekčného podávania do malígneho nádoru leží v rozmedzí od asi 1 do 4 ošetrení za mesiac.

10. Kombinácia dávkových množstiev farmaceutického prostriedku, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zahŕňa

1) vo forme vhodnej k syntetickému podávaniu netoxické dávkové množstvo obsahujúce

i) účinné množstvo formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou 750000 Dalton a

ii) liečivo zvolené zo súboru zahŕňajúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a

b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne

iii) antioxidant a

2) netoxické dávkové množstvo farmaceutického prostriedku na injekcie, pričom toto dávkové množstvo je v injektovateľnej forme a zahŕňa účinné netoxické množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného k použitiu pri liečení rakoviny s účinným množstvom formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750000 Dalton v sterilnej vode.

11. Kombinácia podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že liečivom v dávkovom množstve 1) je NSAID.

12. Kombinácia podľa nároku 10 alebo 11, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že formou kyseliny hyaluronovej je hyaluronát sodný.

13. Použitie účinného netoxického dávkového množstva protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného k liečeniu rakoviny a účinného množstva určitej formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750 000 Dalton v sterilnej vode k výrobe farmaceutického prostriedku k prevencii vývoja metastáz u pacienta postihnutého rakovinou.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má podobu prostriedku vhodného k injekčnej aplikácii.

15. Použitie

i) účinného množstva formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou 750000 Dalton a

ii) liečivo zvolené zo súboru zahŕňajúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a

b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne

iii) antioxidant a

k výrobe farmaceutického prostriedku k prevencii vývoja metastáz u pacienta postihnutého rakovinou.

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má podobu prostriedku vhodného k injekčnej aplikácii.

17. Použitie

I) účinné množstvo protirakovinového liečiva a/alebo liečiva vhodného k použitiu pri liečení rakoviny a účinného množstva určitej formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a/alebo jej farmaceuticky vhodné soli a jej kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750 000 Dalton v sterilnej vode; a

II) i) účinné množstvo určitej formy hyaluronovej kyseliny zvolenej zo súboru zahŕňajúceho hyaluronovú kyselinu a jej farmaceuticky vhodné soli a ich kombinácie s molekulovou hmotnosťou nižšou než 750000 Dalton a

ii) liečiva zvoleného zo súboru zahŕňajúceho

a) nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID) a

b) chemoterapeutické činidlo a ich kombinácie a prípadne s

iii) antioxidantom

k výrobe dvoch farmaceutických prostriedkov, z ktorých prostriedok 1) obsahuje zložky I) a prostriedok 2) obsahuje zložky II) k

a) liečeniu rakoviny u pacienta, b) prevencii vývoja metastáz u pacienta postihnutého rakovinou a c) dodávke liečiva do lymfatického systému a/alebo pečene.