

2709/94

1994

11410

KÖZPONTI
REGISZTRÁCIÓS
HIVATAL

70054

59.517/ZE

PENTOXIFILLIN ALKALMAZÁSA GRANULÓMÁS ÉS FIBRÓZISOS

TÜDŐMEGBETEGEDÉSEK KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GmbH & Co., Laupheim, DE

A bejelentés napja: 1994. 09. 20.

Elsőbbsége: 1993. 09. 21. (P 43 32 041.4-41) DE

K i v o n a t

A találmány pentoxifillin alkalmazására vonatkozik - adott esetben további, terápiás hatóanyagokkal kombinációban - granulomás és fibrózisos tüdőmegbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

Albert Anandara

2709/94

1110

59.517/ZE

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

21.11.94
KÖZLEMÉNY
PÉLDANY

PENTOXIFILLIN ALKALMAZÁSA GRANULÓMÁS ÉS FIBRÓZISOS

TÜDŐMEGBETEGEDÉSEK KEZELÉSÉRE

STOLGÁRIÓ GYÓGYSZERKÉSZITMÉNYEK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

DR. RENTSCHLER ARZNEIMITTEL GmbH & Co., Laupheim, DE

Feltalálók: dr. ZABEL, Peter, Bad Segeberg,
dr. SCHADE, Ulrich, Wardersee, DE

A bejelentés napja: 1994. 09. 20.

Elsőbbsége: 1993. 09. 21. (P 43 32 041.4-41) DE

A találmány tárgya pentoxifillin alkalmazása granulomás és fibrózisos tüdőmegbetegedések kezelésére.

A tüdőgranulóma egy beteges szövetszaporulat a tüdő vázában, amit különböző noxáknak a tüdőre való hatása okoz. Granulomás tüdőmegbetegedések kiváltásához noxaként ismertek a Mykobaktériumok, immunkomplexek, autoantitestek, valamint egy sor további anyag. Ezzel szemben a szarkoidózis esetében a kiváltást serkentő ok ismeretlen. A szarkoidózis egy tisztázatlan etiológiájú szisztémás granulomás megbetegedés, ami elkerülhetetlenül granulomás, intersticiális elváltozásokhoz vezet a tüdőben és a hilaris nyirokcsomókban. A szisztémás betegségi folyamat érintheti valamennyi szervet, elsősorban a központi idegrendszert, májat, szívet, szemet, bőrt és a csontokat is. A pulmonális elváltozások krónikus betegségelefolyás esetén visszafordíthatatlan tüdőfibrózisba mehetnek át, maradandó szervi károkkal.

A fentemlített tüdőmegbetegedések gyógyítására a technika állása szerint egy szimptomás, szisztémás kortikoszteroidterápia választható. Mivel ekkor egy hosszútávú kortikoszteroidterápiáról van szó a Cushing-duzzanat fölötti dózissal, felléphetnek a kortikoszteroidok által kiváltott szokásos mellékhatások. A technika állása szerint a fibrózisos tüdőmegbetegedések esetében hasonlóképpen kortikoszteroidterápiát ajánlanak vagy egymagában, vagy az etiológiától függően további immunszuppresszánsokkal és citosztatikumokkal kombinálva. Mindent egybevetve azonban hozzá kell tenni, hogy a tüdőfibrózisok nagy százaléka a megnevezett terápiás formák egyikére sem reagál, vagy hosszútávú terápiát igényel

az említett anyagokkal, és az ezeknek megfelelő súlyosbodó mellékhatások fellépésével. A szisztémás szklerodermia kere-tében fellépő tüdőfibrózis rendszerint nem reagál az eddigi terápiák egyikére sem, úgyhogy a szklerodermiánál a tüdő progrediens fibrózisodása halált okoz.

Felismertük, hogy a pentoxifillin alkalmas a fenti meg-betegedések kezelésére, anélkül, hogy eközben az eddig szo-kásos terápiákhoz kapcsolódó mellékhatások fellépnének.

A pentoxifillin vazodilatátorként ismeretes. Az itt felsorolt betegségek kezelésére való alkalmazása ezidáig nem volt ismeretes.

Nyílt terápiais vizsgálat keretében azt találtuk, hogy bronchoszkópiásan bizonyított intratorakális szarkoidózisban szenvedő betegek 80 %-a reagál egy megfelelő pentoxifillin-kezelésre, 4-5-ször 400 mg/nap orális beadással 3-6 hónapig. A tüdő és a hilaris nyirokcsomók területén a radiológias el-változások visszafejlődtek, vagy a tüdőfunkció paramétere-i-nek javulása illetve normalizálódása volt tapasztalható. Az esetek körülbelül 30 %-ában a pentoxifillinterápia befejezé-se után 6 hónappal ismét aktivizálódott a betegség, ami a pentoxifillinterápia újrakezdésénél ismét visszaszorult. Az eseteknek csupán 16 %-ában állapítottuk meg, hogy pentoxi-fillinre nem reagálnak, és csak egy pentoxifillinből és kor-tikoszteroidokból álló kombinációs terápiával lehetett ra-diológias és tüdőfunkciós javulást elérni tartós remisszió-val.

A pentoxifillin alkalmazott dózisa természetesen függ a megbetegedés súlyosságától, a kezelendő beteg állapotától és

testtömegétől. Általában azonban 1,00-3,00 g/nap és előnyösen 1,20-2,50 g/nap.

Amint már említettük, a pentoxifillin kortikoszteroidokkal kombinációban is alkalmazható. Előnyösen használható kortikoszteroidok a prednizon, prednizolon, prednizolon-21-acetát, prednilidén és metil-prednizon. A beadott kortikoszteroid koncentrációja a kezdeti fázisban (körülbelül 2 hét) 0,3-1,2 mg, előnyösen 0,5-1,0 mg/testtömegkilogramm. A kezdeti fázis után lassú dóziscsökkentés következik a 2,5-7,5 mg/nap, előnyösen 10-20 mg/nap fenntartó dózissra.

A készítmény beadását előnyösen orálisan végezzük, de más beadási formák is lehetségesek.

Példák

1. példa: Egy férfi beteget (51 éves, 88 kg, W.L.), akinek 7 éve tudott progresszív szisztémás szklerodermiája volt (Raynaud-szindróma a végtagokon a kéz- és lábujjak elhalásával, nyelési zavarok özofágusz fellépésével, tüdőfibrózis nagyfokú parciális légzéselégtelenséggel), eredmény nélkül kezeltek különböző immunszuppressziós terápiai sémák szerint (kortikoszteroid nagy dózisban ciklofoszfamiddal, plazmaelválasztás ciklofoszfamid lökésterápiával, kortikoszteroidok ciklosporin A-val). Pentoxifillin (5-ször 400 mg/nap orálisan) kortikoszteroidokkal való kombinációját 3 hónapig adagolva csökkenő dózisokban egy 10 mg/napos orális metil-prednizolon fenntartó terápia eléréséig világosan látható radiológiai lelet javulás lépett fel a fibrózisos tüdő-

elváltozásokat illetően, a vérben levő gázok nyugalomban normalizálódtak, a nyelési zavarok eltűntek és a végtagok területén levő elhalások meggyógyultak. Ezideig a remisszió több, mint 1 éve tart az említett kombinációs terápia alkalmazása mellett.

2. példa: Egy férfi beteget (45 éves, 61 kg, R.S.), akinek 6 éve tudott progresszív szisztémás szklerodermiája volt nyelési zavarok özofágusz fellépésével, tüdőfibrózis teljes légzéselégtelenséggel /hosszútávú oxigénterápia/), hasonlóan nem reagált a legkülönbözőbb immunszuppresszív kombinációs stratégiákra. Pentoxifillin (4-szer 400 mg/nap orálisan) kortikoszteroidokkal való kombinációját adagolva csökkenő dózisokban egy 20 mg/napos orális metil-prednizolon fenntartó terápia eléréséig 6 hónap kezelés után a tüdőfunkciós paraméterek jelentős javulása lépett fel (részleges légzési elégtelenség).

3-7. példa: 5 betegnél (nő, 28 éves, C.W.; nő, 45 éves, D.H.; férfi, 48 éves, K.K.; férfi 24 éves, G.H.; férfi 42 éves, J.S.) terápiás válasz mutatkozott, ami a tüdő és a hilaris nyirokcsomók területén levő radiológiai elváltozások visszafejlődésén és/vagy a tüdőfunkciós paraméterek javulásán illetve normalizálódásán dokumentálhatóak. A betegek csak pentoxifillint kaptak 4-szer 400 mg/nap dózisban orálisan.

8. példa: Egy beteg (férfi, 31 éves, H.G.) a pentoxifillinre

nem reagált a betegség intenzitásának csökkenésével, így orális kortikoszteroid terápiára váltottunk át. Amikor 6 hét után ez sem mutatott eredményt, pentoxifillin és kortikoszteroidok kombinációjával kezeltük (4-szer 400 mg/nap pentoxifillin orálisan és 60 mg/nap metil-prednizolon orálisan). 2 hét után radiológiásan és a tüdőfunkción keresztül dokumentálható javulás mutatkozott, úgyhogy a kortikoszteroid dózist lépésenként 10 mg/napos fenntartó dózissá lehetett csökkenteni. A remisszió 9 hónap elmúltával még tart.

9. és 10. példa: 2 betegnél (nő, 28 éves, C.W.; nő, 45 éves, D.H.) a pentoxifillinterápia befejezése után 6 hónap múlva ismét aktivizálódott a betegség, amit a pentoxifillinterápia újrakezdésével 4-szer 400 mg/nap dózissal ismét vissza lehetett szorítani. Mindkét beteg ezen kívül 10 mg/nap prednizont is kapott, amit orálisan adtunk be.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Pentoxifillin alkalmazása granulomás és fibrózisos tüdőmegbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a hatóanyagot egy vagy több további terápiás hatóanyaggal kombinációban alkalmazzuk.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy további terápiás hatóanyagként egy a nem fluorozott glukokortikoidok csoportjába tartozó kortikoszteroidot alkalmazzunk.

Albani Amambona

A meghatalmazott

Kovács Zsena

Kovács Zsena
szabadalmi ügyvivő
az S.I.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1052 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323