

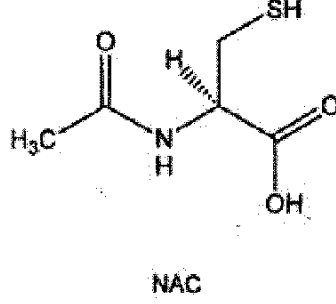
ÖZET

MÜSİNİN ROL OYNADIĞI HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

- 5 Mevcut buluş, müsin içeren hastalıkların, özellikle müsin salgılayan kanserler veya kan pıhtıları (trombüsler) içeren hastalıkların tedavisi için bromelainde bulunan bir veya daha fazla bileşik veya tuzları, solvatları veya ön ilaçları ve bir veya daha fazla mukolitik madde veya tuzları, solvatları veya ön ilaçlarını içeren mevcut bileşimler ile ilgilidir.
- 10

İSTEMLER

1. Bir bileşim **olup, özelliği**; aşağıdakileri içermesidir:
bromelain içinde bir veya daha fazla bileşik veya bir
metaboliti(leri), farmasötik olarak kabul edilebilir
tuzu(ları) veya solvatları; N-asetil-sisteini:



veya bunun bir metabolitini, farmasötik olarak kabul
edilebilir tuzunu veya solvatını; ve şunlardan oluşan
gruptan seçilen bir kemoterapötik madde: aktinomisin, all-
trans retinoik asit, azasitidin, azatipyoprin, bleomisin,
bortezomib, karboplatin, kapesitabin, sisplatin,
klorambusil, siklofosamid, sitarabin, daunorubisin,
dosetaksel, doksifluridin, doksorubisin, epirubisin,
epotilon, etopozid, florourasil (5-FU), gemsitabin,
hidroksiüre, idarubisin, imatinib, mekloretamin,
merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatin,
paklitaksel, permetreksed, tenipozid, tioguanin,
valrubisin, vinblastin, vinkristin, vindezin ve vinorelbin.

2. İstem 1'e göre bir bileşim **olup, özelliği**; ayrıca en
az bir başka biyolojik olarak aktif bileşik veya bunun bir
metabolitini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu veya
solvatını içermesidir.

3. İstem 2'ye göre bir bileşim **olup, özelliği**; burada
biyolojik olarak aktif bileşiğin, N- glikosilasyon
inhibitörü, sialiltransferaz inhibitörü, çoklu ilaç transport
inhibitörü, NSAID, antibiyotik ve antienflamatuvar maddenin
herhangi birindenseçilmesidir.

4. Önceki istemlerin herhangi birine göre bileşim **olup,
özelliği**; burada kemoterapötik maddenin doksorubisin,

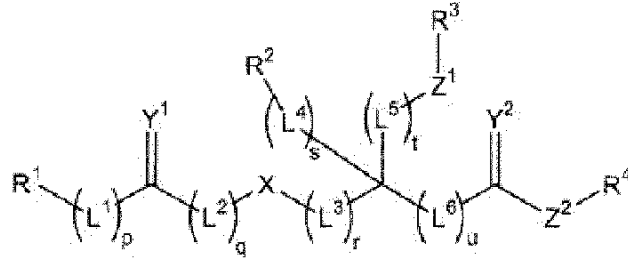
florourasil (5-FU) ve gemsitabinden oluşan gruptan seçilmesidir.

5. Önceki istemlerin herhangi birine uygun bileşim **olup, özelliği**; burada bileşimin, kanser veya pseudomiksoma peritoneinin tedavisinde kullanım için bir sinerjik kombinasyon olmasıdır.

6. Bromelain içinde bir veya daha fazla bileşik veya bir metabolit(ler)i, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu(ları) veya solvat(lar)ı, N-asetilsistein veya bunun bir metabolitini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu veya solvatını, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir kemoterapötik madde: aktinomisin, all-trans retinoik asit, azasitidin, azatiyoprin, bleomisin, bortezomib, karboplatin, kapesitabin, sisplatin, klorambusil, siklofosfamid, sitarabin, daunorubisin, dosetaksel, doksifluridin, doksorubisin, epirubisin, epotilon, etopozid, florourasil (5-FU), gemsitabin, hidroksiüre, idarubisin, imatinib, mekloreteamin, merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatin, paklitaksel, perimeteksed, tenipozid, tioguanin, valrubisin, vinblastin, vinkristin, vindesin ve vinorelbin ve tercihe göre en az bir biyolojik olarak aktif İstem 3'e göre bileşiğin bir birleşik müstahzarı **olup, özelliği**; terapide eş zamanlı, ayrı veya ardıl kullanım için olmasıdır.

7. Bromelain içinde bir veya daha fazla bileşiği veya bunun bir metabolitini(lerini), farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu(larını) veya solvat(lar)ını, ve en az bir mukolitik madde veya bunun bir metabolitini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu veya solvatını i içeren bir bileşim **olup, özelliği**; kanser veya pseudomiksoma peritoneinin tedavisinde kullanıma yönelik olmasıdır.

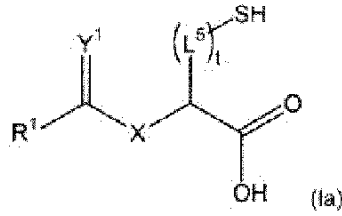
8. İstem 7'ye göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada en az bir mukolitik maddenin bir Formül (I) bileşiği:



(I)

veya bunun bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatu olması, burada L¹ ila L⁶, CR⁵R⁶, S, O, CO, N(R⁷)CO ve NR⁸ arasından bağımsız olarak seçilmesi; Z¹ ve Z²'nin, O, S, Se ve NR⁹ arasından bağımsız olarak seçilmesi; Y¹ ve Y²'nin, O ve S arasından bağımsız olarak seçilmesi; X'in, NR¹⁰, O ve S arasından seçilmesi; R¹ ila R¹⁰'un, H, alkil, aril ve heteroaril arasından bağımsız olarak seçilmesi; ve p ila u'nun, 0 ila 20 arasından bağımsız olarak seçilmesidir.

9. İstem 7'ye göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada en az bir mukolitik maddenin bir Formül (Ia) bileşiği:



veya bunun bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatu olması, burada R¹, Y¹, X, L⁵ ve t'nin İstem 8'e göre tanımlanmış olmasıdır.

10. İstem 7'ye göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada mukolitik maddenin, N-asetilsistein veya bunun metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatu olmasıdır.

11. İstemler 7- 10'un herhangi birine göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada bileşimin ayrıca en az bir başka biyolojik olarak aktif bileşik veya bunun metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatını içermesidir.

12. İstem 11'e göre kullanım için bir bileşim **olup, özelliği**; burada biyolojik olarak aktif bileşiğin, kemoterapötik madde, N-glikosilasyon inhibitörü, sialiltransferaz inhibitörü, çok ilaçlı transport inhibitörü, NSAID, antibiyotik ve antienflamatuvar maddenin herhangi biri arasından seçilmesidir.
13. İstem 12'ye göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada biyolojik olarak aktif maddenin, bir kemoterapötik madde olmasıdır.
14. İstemler 7 - 10'un herhangi birine göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada bahsedilen tedavide bir kemoterapötik maddenin bahsedilen bileşimle eş zamanlı olarak, ayrı ayrı veya sıralı olarak uygulanmasıdır.
15. İstem 13 veya 14'e göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada kemoterapötik maddenin doksorubisin, florourasil (5-FU) ve gemsitabinden oluşan gruptan seçilmesidir.
16. İstemler 7 - 15'in herhangi birine göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada kanserin, akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, tiroit kanseri, prostat kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, apandisit kanseri, yumurtalık kanseri ve mezotelyoma arasından seçilmesidir.
17. İstemler 7 - 15'in herhangi birine göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada kanserin, bir abdominal kanser olmasıdır.
18. İstemler 7 - 17'nin herhangi birine göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada kanserin, mühür halkalı hücre karsinomu olmasıdır.
19. İstemler 7 - 18'in herhangi birine göre kullanım için bileşim **olup, özelliği**; burada bileşimin, bir sinerjik bir kombinasyon olmasıdır.

TARİFNAME

MÜSİNİN ROL OYNADIĞI HASTALIKLARIN TEDAVİSİ

5 Buluşun Alanı

Genel olarak, mevcut buluş, müsin içeren hastalıkların tedavisi için ve özellikle müsin-salgılayan kanserlerin tedavisi için bileşimlerle ilgilidir. Ayrıca, mevcut buluşun bileşimi, kan pıhtıları (trombüs) içeren hastalıkların tedavisine yönelik bileşimler ile ilgilidir.

Buluşun Geçmişi

Müsinler, gastrointestinal sistem, akciğerler, böbrekler, yumurtalıklar, meme ve pankreas dahil olmak üzere epitelyal dokular tarafından üretilen yüksek moleküler ağırlıklı, yüksek oranda glikosile edilmiş proteinler ailesidir. Normal fizyolojik koşullar altında, müsin, epitel dokular için koruyucu bir rol oynar. Bununla birlikte, müsinler, hastalık koşullarında da (kistik fibroz gibi) yer alabilir. Mukusun çıkarılması konusunda yetersizlik olması, solunum yolu hastalıkları ve pankreas patolojisi gibi hastalıklara yol açabilir.

Yüksek düzeyde müsin ekspresyonu, kanser teşhisi konan hastalarda metastaz ve zayıf klinik sonuç ile ilişkilidir. Epitel hücrelerinin yüzeyindeki müsinin sentezi, normal olarak oldukça düzenlidir, ama tümörlerde kısmen yüksek bir insan müsinini (MUC1) ekspresyonu sebebiyle yüksek müsin üretimi söz konusudur. Mukus ekspresyonu ve mevcut bileşim, epitelyal menşeli kanserlerde değiştirilir ve mukus üretiminin negatif bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Mukus bariyerini oluşturan salgılanan ve transmembran müsinlerin tümör progresyonunu arttırdığı düşünülmektedir.

Pseudomiksoma peritonei ("PMP"), karnın, en yaygın olarak apandiste ortaya çıkan bir tümör tarafından üretilen müsinle aşamalı olarak doldurulması ile karakterize bir sendromdur. Karnın bu şekilde doldurulması ciddi rahatsızlıklara neden olur

ve ciddi durumlarda hastanın ölümüne yol açabilir. Geleneksel olarak, tekrarlanan tümör çıkarma işlemleri gerçekleştirilir. Ancak, bu artan morbidite ve hatta ölüm sonuçlarına sahiptir.

5 Kan pıhtılarının (trombüsler) oluşumu, bir dizi ciddi hastalığın, örneğin miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, inme, masif pulmoner emboli ve akut uzuv iskemisinin temelinde yatmaktadır. Stent takılmış hastalarda tromboz geçirme olasılığı da artabilir.

10 Antikoagülan ilaçlar (örneğin, heparin ve warfarin) trombozu tedavi etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu tür antikoagülanlar yalnızca trombüs oluşumunu inhibe eder veya mevcut trombüslerin büyümesini inhibe eder.

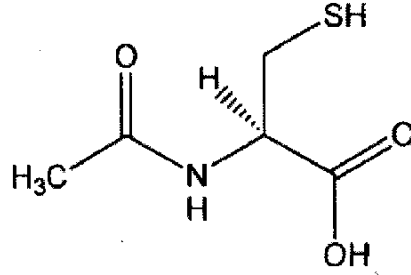
15 Dolayısıyla, müsin içeren hastalıkların tedavi edilmesine ve müsin içeren hastalıklardan muzdarip hastalar için daha iyi sonuçlar sağlanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca, trombüsler içeren hastalıkları tedavi etmeye ve trombüsleri içeren hastalıklar yaşayan hastalara daha iyi sonuçlar sağlamaya ihtiyaç vardır. Şimdi, şaşırtıcı bir şekilde, bromelain içinde bir veya daha fazla bileşik ve en az bir mukolitik madde içeren bileşimlerin, 20 müsin üretiminin azaltılması ve müsinin vücuttan çıkarılmasına yardımcı olunmasında etkili olduğu, tümör büyümesi üzerinde bir doğrudan inhibisyon etkisine sahip olduğu ve kemoterapi ilaçlarının sitotoksitesini arttırabileceği bulunmuştur.

25 Ayrıca, şaşırtıcı bir şekilde, bromelain içinde bir veya daha fazla bileşik ve en az bir mukolitik madde içeren bileşimlerin, trombüslerin çözülmesinde etkili olduğu bulunmuştur.

Buluşun Özeti

Mevcut buluşun bir birinci görünümüne göre, aşağıdakileri içeren bir bileşim sağlanmaktadır:

30 bromelain içindeki bir veya daha fazla bileşik veya bunun bir metaboliti(leri), farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu(ları) veya solvatları; N-asetil-sistein:



NAC

veya bunun bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatu; ve şunlardan oluşan gruptan seçilen bir kemoterapötik madde: aktinomisin, all-trans retinoik asit, azasitidin, azatüyoprin, bleomisin, bortezomib, karboplatin, kapesitabin, sisplatin, klorambusil, siklofosfamid, sitarabin, daunorubisin, dosetaksel, doksifluridin, doksorubisin, epirubisin, epotilon, etopozid, florourasil (5-FU), gemitabin, hidroküüre, idarubisin, imatinib, mekloreタミン, merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatin, paklitaksel, permetreksed, tenipozid, tioguanin, valrubisin, vinblastin, vinkristin, vindezín ve vinorelbin.

Bromelain ("Br"), ananas bitkisinin (Ananas komosus) bir ekstraktı olup, çeşitli tiyol proteazları içerdiğine inanılmaktadır ve *in vitro* ve *in vivo* proteolitik aktiviteye ve ödem karşıtı, antienflamatuvar, antitrombotik ve fibrinolitik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Br'deki aktif faktörler sadece kısmen biyokimyasal olarak karakterizedir. Oral uygulamadan sonraki etkinliği, güvenliği ve istenmeyen yan etkilerin olmamasından dolayı, Br terapötik bir ilaç olarak hastalar arasında iyi bir uyuma sahiptir.

Br'deki bir veya daha fazla bileşik, Br içerisinde bulunan tüm bileşikler anlamına geldiği de anlaşılmaktadır.

Bir mukolitik madde, mukus çözen ve genellikle solunum gücünü hafifletmek için kullanılan bir maddedir. Böyle mukolitik maddelerin örnekleri arasında, N-asetil sistein ("NAC"), nasistelin, merkaptó-etansülfonat, karbo-sistein, N-akistelin,

erdosteine, dornaz alfa, gelsolin, timozin β_4 , dekstran ve heparin bulunur.

NAC, ayrıca bir antioksidan ve antijenotoksik maddedir ve uzun süre boyunca yüksek dozlarda güvenliği insanda, özellikle
5 solunum yolu hastalığı için iyi bir şekilde yerleşmiştir. Tercihen, bu buluşun mukolitik maddesi NAC'dir.

Bazı uygulamalarda, kombinasyon sinerjik bir kombinasyondur.

Mevcut buluşun bir birinci görünümünün bazı uygulamalarında, mevcut buluşun birinci görünümüne göre bileşim sağlanmakta olup,
10 ayrıca en az bir başka biyolojik olarak aktif bileşik veya bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatını içerir.

Bir kemoterapötik madde, kanser tedavisinde kullanım için bir kemoterapötik maddedir. Böyle kemoterapötik maddelerin örnekleri
15 arasında, aktinomisin, all-trans retinoik asit, azasitidin, azatiyoprin, bleomisin, bortezomib, karboplatin, kapesitabin, sisplatin, klorambusil, siklofosfamid, sitarabin, daunorubisin, dosetaksel, doksifluridin, doksorubisin, epirubisin, epotilon, etopozid, florourasil (5-FU), gemcitabin, hidroksiüre,
20 idarubisin, imatinib, mekloremin, merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatin, paklitaksel, pemetreksed, tenipozid, tioguanin, valrubisin, vinblastin, vinkristin, vindezine, vinorelbin ve 5FU bulunur.

Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun kemoterapötik maddesi
25 sisplatinidir. Bazı uygulamalarda, mevcut buluşun kemoterapötik maddesi, doksorubisin, florourasil (5-FU) ve gemcitabinden oluşan gruptan seçilir.

Bazı uygulamalarda, bileşim ayrıca en az bir başka biyolojik olarak aktif bileşik veya bir metaboliti, farmasötik olarak
30 kabul edilebilir tuzu veya solvatını içerebilir. Biyolojik olarak aktif bileşik, N- glikosilasyon inhibitörü, sialiltransferaz inhibitörü, çoklu ilaç transport inhibitörü, NSAID, antibiyotik ve antienflamatuvar maddenin herhangi biri arasından seçilebilir.

Mevcut buluşun ikinci bir görünümüne göre, bromelain içindeki bir veya daha fazla bileşik veya bir metabolit(ler)i, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu(ları) veya solvat(lar)ı, N-asetilsistein veya bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatı, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen bir kemoterapötik madde: aktinomisin, all-trans retinoik asit, azasitidin, azatiyoprin, bleomisin, bortezomib, karboplatin, kapesitabin, sisplatin, klorambusil, siklofosfamid, sitarabin, daunorubisin, dosetaksel, doksifluridin, doksorubisin, epirubisin, epotilon, etopozid, florourasil (5-FU), gemsitabin, hidroksiüre, idarubisin, imatinib, mekloreタミン, merkaptopurin, metotreksat, mitoksantron, oksaliplatin, paklitaksel, permetreksed, tenipozid, tioguanin, valrubisin, vinblastin, vinkristin, vindesin ve vinorelbin ve tercihe göre en az bir biyolojik olarak aktif olan önceki paragrafa göre bileşiğin bir kombine hazırlanması, terapide eş zamanlı, ayrı veya ardıl kullanıma yöneliktir.

Mevcut buluşun üçüncü bir görünümüne göre, bromelain içindeki bir veya daha fazla bileşiği veya bunun bir metabolitini(lerini), farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu(larını) veya solvat(larını)nı ve en az bir mukolitik maddeyi veya bunun bir metabolitini, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzunu veya solvatını içeren bir bileşim sağlanmakta olup; kanser veya pseudomiksoma peritoneinin tedavisinde kullanıma yöneliktir.

Mevcut buluşun dördüncü bir görünümüne göre, bir ilaç olarak kullanılmak üzere buluşun birinci veya ikinci görünümüne göre bileşim sağlanmaktadır.

Mevcut buluşun bir beşinci görünümüne göre, müsinleri içeren bir veya daha fazla hastalığın tedavisi için veya trombüsleri içeren bir veya daha fazla hastalığın tedavisi için mevcut buluşun birinci veya ikinci görünümüne göre bileşim sunulmaktadır.

Mevcut buluşun bir altıncı görünümüne göre, mevcut buluşun

birinci veya ikinci görünümünün bileşiminin müsinleri içeren bir veya daha fazla hastalığın tedavisi için veya trombüsleri içeren bir veya daha fazla hastalığın tedavisi için bir ilacın üretimi amacıyla kullanımı sunulmaktadır.

- 5 Mevcut buluşun bir yedinci görünümüne göre, müsinleri içeren bir veya daha fazla hastalığın tedavisi için veya trombüsleri içeren bir veya daha fazla hastalığın tedavisi için bir yöntem sunulmakta olup, yöntem, mevcut buluşun birinci veya ikinci görünümünün bileşiminin terapötik olarak etkili bir miktarını
- 10 ihtiyaç duyan bir hastaya uygulanmasını içerir.

Mevcut buluşun bileşimi, müsinleri içeren herhangi bir hastalık, örneğin kanser, pseudomiksoma peritonei, zank kulak, kistik fibroz, balgam tutma, göğüs enfeksiyonu ve mukus ile ilişkili biliyer/pankreatik stentleri ve trombüsleri içeren herhangi bir

15 hastalık, örneğin hemofili, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, inme, masif pulmoner embolizma ve akut uzuv iskemisi, stent ile ilgili tromboz veya hemartrozu tedavi etmek için kullanılabilir.

- Mevcut buluşun bileşimi, herhangi bir müsin-salgılayan kanseri,
- 20 örneğin akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, tiroit kanseri, prostat kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, apandisit kanseri ve yumurtalık kanserini tedavi etmek için kullanılabilir.

- Mevcut buluşun bileşimi adenokarsinomu tedavi etmek için
- 25 kullanılabilir. Özellikle, adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom olabilir.

Mevcut buluşun sekizinci bir görünümünde, buluşun birinci veya ikinci görünümüne göre bileşim kullanılarak buna ihtiyaç duyan bir hastadan müsinin çıkarılması için bir yöntem sağlanmaktadır.

- 30 Müsin familyası, yüksek bir prolin, treonin ve serinli tandem tekrarlı yapıları (PTS domenini oluşturan) içeren proteinleri içerir. Müsinler, ayrıca PTS bölgesinin, treonin ve serin tortularındaki GaINAC O bağlantıları yoluyla ve ayrıca diğer bağlantılarda kapsamlı glikosilasyonu ve ayrıca

tanımlanmaktadır. İnsan müsini (MUC) familyası, MUC1 ila MUC21 olarak kodlanmış üyelerden oluşur ve bunlar salgılanmış ve transmembran formları olarak alt sınıflara ayrılmıştır.

Salgılanan müsiner (örneğin, MUC2, MUC5AC, MUC5B ve MUC6) fiziksel bir bariyer oluşturabilir, bu, bir mukus jeli olarak solunum ve mide-bağırsak kanallarını düzenleyen epitel hücreleri için koruma sağlar ve karaciğer, meme, pankreas ve böbrek gibi organların duktal yüzeylerini oluşturur.

Transmembran müsiner (örneğin, MUC1, MUC4, MUC13 ve MUC16) tek bir zar oluşturma bölgesine sahiptir ve hücre yüzeyinden ve ~10 nm glikokaliks ötesine 100 nm boyunca uzanan çubuk benzeri yapılar oluşturan O-glikosilize tandem tekrarlarının ektodomenleri üzerinden koruyucu mukus jeline katkı sağlar.

MUC1, yüksek orandaki karsinomlar ve belirli hematolojik malignitelerde anormal şekilde eksprese edilir, bu da, MUC1 aşırı ekspresyonunu insan kanserlerinde en sık görülen değişikliklerden biri yapar.

Farklı türde müsini sekresyonlu HT29 kolon kanseri klonlarının, ortak kemoterapi ilaçları 5FU ve metotreksata karşı değişken dirençli olduğu bulunmuştur. Kolorektal karsinomlu hastalarda 5FU'ya direnç kazandıran kolonik immüno reaktivitenin müsini (çoğunlukla MUC 2) ve metotreksata direnç kazandıran gastrik reaktiviteninki, müsini histoloji kemoterapi ve sağkalıma düşük yanıt oranı ile ilişkilidir. Müsinin, insan pankreas kanseri hücreleri büyümesine karşı 5FU'nun sitotoksik etkisine engel olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, müsini, kemo terapötik etkiyi sınırlayan hücresel bir bariyer görevi görebilir. Bu, ayrıca, müsini O-glikosilasyonunun inhibisyonunun, 5FU'nun pankreas kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerini arttırması, ancak müsini eksikliği olan hücre hattına karşı arttırmaması ile de kanıtlanmaktadır.

Şekillerin Kısa Açıklaması

Şekil 1, NAC, Br ve NAC ve Br'nin kombinasyonunun PMP müsini üzerindeki etkisini gösterir.

Şekil 2, NAC ve Br kombinasyonu ile tedaviyi takiben 3 saat sonra kalan müsinin %'ce ağırlığını göstermektedir.

Şekil 3, NAC ve Br kombinasyonunun yumuşak müsin üzerindeki etkisini gösterir.

5 Şekil 4 ila 6, çıplak sıçanlarda Br ve NAC kombinasyonunun in vivo etkinliğini göstermektedir.

Şekil 7, NAC ve Br kombinasyonunun çeşitli hücre hatlarının in vitro büyümesi üzerindeki etkisini gösterir.

10 Şekil 8 ila 10, NAC ve Br kombinasyonunun kemoterapi üzerindeki etkilerini göstermektedir.

Şekil 11 ve 12, NAC ve Br kombinasyonunun, MUC1 hücre hatlarının sitotoksik kemoterapisi üzerindeki etkisini gösterir.

Tanımlar

15 "Halojen", flor, klor, brom veya iyot, tercihen flor veya klor anlamına gelir.

"Alkil", düz veya dallı olabilen ve zincirde yaklaşık 1 ila yaklaşık 20 karbon atomu ihtiva eden alifatik bir hidrokarbon grubu anlamına gelir. Tercih edilen alkil grupları, zincirde yaklaşık 1 ila yaklaşık 12 karbon atomu içerir. Daha çok tercih edilen alkil grupları, zincirde yaklaşık 1 ila yaklaşık 6 karbon atomu içerir. Dallı, metil, etil veya propil gibi bir veya daha fazla alt alkil grubunun düz bir alkil zincirine bağlandığı anlamına gelir. "Düşük alkil", düz veya dallı olabilen zincirde yaklaşık 1 ila yaklaşık 6 karbon atomuna sahip bir grup anlamına gelir.

25 "Aril", tek başına veya bir başka ornatığın parçası olarak, bir aromatik siklik hidrokarbon kökü anlamına gelir. Tercih edilen aril grupları altı ila on karbon atomuna sahiptir. "Aril" terimi, çoklu halka sistemlerinin yanı sıra tekli halka sistemlerini içerir. Buluşta kullanım için tercih edilen aril grupları, fenil ve naftil içerir. "Aril" terimi ayrıca kısmen aromatik olan kaynaşık siklik hidrokarbon halkalarını da kapsar (yani kaynaşık halkalardan biri aromatiktir ve diğeri aromatik değildir). Kısmen aromatik olan örnek bir aril grubu, indanildir.

"Heteroaril," kendi başına veya bir başka ornatığın parçası olarak, C, N, O ve S'den seçilen beş ila on iki halka atomuna sahip olan bir siklik veya polisiklik grup anlamına gelir, burada en az bir halka heteroatom, O, N veya S'dir, ve burada kurucu halkaların en az biri, aromatiktir. Mevcut buluşta kullanım için örnek heteroaril grupları arasında, karbazolil, karbolinlil, kromenil, sinnolinil, furanil, benzofuranil, benzofurazanil, izobenzofuranil, imidazolil, benzimidazolil, benzimidazolil, indazolil, indolil, izoindolil, indolinil, indolazininil, indinil, oksadiazolil, oksazolil, benzoksazolil, izoksazolil, piranil, pirazinil, pirazolil, benzopirazolil, piridazinil, piridil, pirimidinil, pirrolil, kinolil, izokinolil, tetrazolil, tiyazolil, izotiyazolil, tiyadiazolil, tiyenil, benzotiyoenil, benzotiyazolil, kinoksalinil, triazinil ve triazolil ve N-oksitleri bulunur.

Heteroaril gruplarının bir alt grubu 5 halka atomuna sahiptir. Bu uygulamadaki örnek heteroaril grupları, pirazolil, piridil, tiyazolil ve imidazolilidir.

Heteroaril gruplarının bir başka alt grubu 6 halka atomuna sahiptir. Bu uygulamadaki örnek heteroaril grupları, piridinil ve pirimidinilidir.

"Heteroaril" terimi ayrıca kısmen aromatik olan kaynaşık siklik heterosiklik halkalarını da kapsar (yani kaynaşık halkalardan biri aromatiktir ve diğeri aromatik değildir). Kısmen aromatik olan örnek bir heteroaril grubu, benzodioksoldür.

Burada tanımlanan şekilde bir heteroaril grubu ornatıldığında, ornatık, eklenmeye imkan veren bir bağdeğerine sahip olan heteroaril grubunun bir halka karbon atomuna veya bir halka heteroatomuna (başka bir deyişle, bir nitrojen, oksijen veya sülfür) bağlanabilir. Tercihen, ornatık, bir halka karbon atomuna bağlanır. Benzer şekilde, bir heteroaril grubu buradaki bir ornatık olarak tanımlandığında, eklenme noktası, eklenmeye imkan veren bir bağdeğerine sahip olan heteroaril grubunun bir halka karbon atomu veya bir halka heteroatomu (başka bir deyişle,

bir nitrojen, oksijen veya sülfür) üzerinde olabilir. Tercihen, bağlantı bir halka karbon atomundadır.

"Alkil" veya "aril" ornatılmamış veya tercihe göre aynı veya farklı olabilen bir veya daha fazla ornatıkla ornatılmış olabilir, her bir ornatık bağımsız olarak halo, alkil, aril, sikloalkil, siyano, hidroksi, alkoksi, alkiltiyo, amino, -NH(alkil), -NH(sikloalkil), -N(alkil)₂, karboksi ve -C(O)O- alkilden oluşan gruptan seçilir. Sınırlayıcı olmayan uygun alkil gruplarına örnekler arasında metil, etil, n-propil, izopropil ve t-butil bulunur.

"Heteroatom", N, O, P ve S'den seçilen bir atom anlamına gelir. Gerektiğinde, herhangi bir atanmamış bir bağdeğeri, bağımsız olarak H, OH, karbonil, n-alkil, aril veya alkoksi arasından seçilir.

"p" ila "u", 0 ila 20, tercihen 0 ila 10, daha tercihen 0 ila 6, ve bilhassa tercihen 0 ila 4 arasından bağımsız olarak seçilebilir.

"Alkoksi", alkil grubunun daha önce tarif edildiği gibi olduğu bir alkil-O- grubu anlamına gelir. Sınırlayıcı olmayan uygun alkoksi grupları örnekleri arasında, metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi ve n-butoksi bulunur. Ana kısma bağlanma, eter oksijeni üzerinden olur.

"Ornatılmış," ifadesi ornatılmış alkilde olduğu gibi, bir veya daha fazla konumda ornatımın oluşabileceği anlamına gelir ve aksi belirtilmedikçe, her bir ornatım yerindeki ornatıkların, belirli opsiyonlar arasından bağımsız olarak seçildiğini belirtir, bu da, birden fazla ornatığın eş zamanlı olarak çeşitli bölgelerde mevcut olabileceği anlamına gelir. Tercihen, her bir ornatık yukarıda tanımlandığı gibi bir veya daha fazla ikincil ornatığa sahiptir. Tercihen, ikincil ornatıklar ayrıca ornatılmamıştır.

Mevcut buluşun bileşiminde ihtiva edilen bileşiklerin her birinin, ayrıca bunların bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya ön ilacı ile ilgili olabileceği

anlaşılmaktadır.

Mevcut buluşun bileşiklerinin "metabolitleri", metabolizmanın ara ürünleri ve ürünleri anlamına gelir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir tuz" terimi, mukolitik madde(ler)in biyolojik etkililiğini ve özelliklerini koruyan ve uygun toksik olmayan organik veya inorganik asitlerden veya organik veya inorganik bazlardan oluşturulan konvansiyonel asit eklenti tuzlarını veya baz eklenti tuzlarını ifade eder. Örnek asit eklenti tuzları arasında hidroklorik asit, hidrobromik asit, hidroiyodik asit, sülfürik asit, sülfamik asit, fosforik asit ve nitrik asit gibi organik asitlerden türetilenler ve p-tolüen sülfonik asit, salisilik asit, metansülfonik asit, oksalik asit, süksinik asit, sitrik asit, malik asit, laktik asit, fumarik asit ve benzerleri gibi organik asitlerden türetilenler bulunur. Örnek baz eklenti tuzları arasında, amonyum, potasyum, sodyum ve kuaterner/dördüncül amonyum hidroksitlerden, örneğin tetrametilamonyum hidroksitten türetilenler bulunur. Bir farmasötik bileşiğin (örneğin, ilaç) bir tuza kimyasal modifikasyonu, bileşiklerde gelişmiş fiziksel ve kimyasal stabilite, higroskopiklik, akışkanlık ve çözünürlük elde etmek için farmasötik kimyagerlerince iyi bilinen bir tekniktir. Bakınız, örneğin, H. Ansel ve diğerleri, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6'ncı Baskı, 1995) sf. 196 ve 1456-1457, buraya referans olarak dahil edilmiştir.

"Farmasötik olarak kabul edilebilir" ifadesi, örneğin farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı, yardımcı madde ve diğerlerinin, özel bileşiğin verildiği kişi için farmakolojik olarak kabul edilebilir ve önemli ölçüde toksik olmadığı anlamına gelir.

Buluşun bileşiklerinin "ön ilaçları" ve "solvatları" da burada tasarlanmıştır. Ön ilaçlar hakkındaki tartışmalar için bakınız, T. Higuchi ve V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14, A.C.S. Symposium Series, ve Bioreversible Carriers in

Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association ve Pergamon Press. "Ön ilaç" terimi, mevcut buluşun bileşiği veya bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu veya solvatını elde etmek üzere *in vivo* dönüştürülmüş bir bileşik (örneğin, bir ilaç prekürsörü) anlamına gelir. Dönüşüm çeşitli mekanizmalarla (örneğin, metabolik veya kimyasal proseslerle) gerçekleşebilir. Ön ilaçların kullanımına ilişkin bir tartışma, T. Higuchi ve W. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Cilt 14, A.C.S. Symposium Series, ve Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association ve Pergamon Press, 1987 referanslı yayınlarda sunulmaktadır.

Formül (I) veya (Ia) bileşikleri, asimetric veya kiral merkezler içerebilir ve bu yüzden, farklı stereoizomerik formlarda bulunur. Formül (I) veya (Ia) bileşiklerinin tüm stereoizomerik biçimlerinin yanı sıra rasemik karışımlar dahil bunların karışımlarının da mevcut buluşun bir parçasını oluşturması amaçlanmaktadır. Ayrıca, mevcut buluş tüm geometrik ve konumsal izomerleri kapsar. Diastereomerik karışımlar, örneğin, kromatografi ve/veya fraksiyonel kristalizasyon gibi teknikte uzman kişilerce iyi bilinen yöntemlerle fiziksel kimyasal farklılıklarına dayalı tekli diastereomerlerine ayrılabilir. Enantiyomerler, enantiyomerik karışımın uygun bir optik olarak aktif bir bileşik (örneğin, kiral yardımcısı örneğin bir kiral alkol veya Mosher asit klorürü) reaksiyona sokulması, diastereomerlerin ayrılması ve münferit diastereomerlerin karşılık gelen saf enantiyomerlere dönüştürülmesi (örneğin, hidrolizleme) ile bir diastereomerik karışıma dönüştürülmesiyle ayrılabilir. Enantiyomerler, kiral HPLC kolonu kullanılarak da ayrılabilir. Mevcut buluşa ait kiral merkezler, IUPAC 1974 tarafından tanımlandığı gibi S veya R konfigürasyonuna sahip olabilir.

"Tuz", "solvat" veya "ön ilaç" ve benzeri terimlerin kullanımının, enantiyomerler, stereoizomerler, rotamerler, totomerler, pozisyonel izomerler, rasematların tuz, solvat ve ön

ilaçları veya yenilikçi bileşiklerin ön ilaçlarına eşit derecede uygulanması amaçlanmıştır.

"Terapötik olarak etkili miktar" terimi, burada kullanıldığı şekilde, anlamı içerisinde istenen terapötik etkiyi sağlamak için bu buluşta kullanılmak üzere toksik olmayan ancak yeterli miktardaki bir madde veya bileşimi kapsaması amaçlanmıştır. Gereken tam miktar, tedavi edilen tür, deneğin yaşı ve genel durumu, tedavi edilen durumun ciddiyeti, uygulanan özel ajan, uygulama şekli ve benzeri gibi faktörlere bağlı olarak denekten deneğe değişecektir. Bu nedenle, tüm uygulamalara uygulanabilecek mutlak bir "etkili miktar" belirtmek mümkün değildir. Bununla birlikte, belirli herhangi bir durum için, yalnızca rutin deneyler kullanılarak teknikte sıradan uzmanlığa sahip bir kişi tarafından "etkili miktar" belirlenebilir. Bu başvuruda kullanıldığı şekilde "bir", "bu" ifadelerinin tekil hali, bağlam aksini açıkça belirtmediği sürece çoğul göndermelerini de kapsar.

Burada kullanılan "içeren" terimi, "kapsayan" anlamına gelir. "İçeren" ve "ihtiva eden" gibi "içerir" kelimesinin varyasyonları karşılık gelen çeşitli anlamlara sahiptir. Dolayısıyla, örneğin, bir Formül (I) veya (Ia) bileşiğini "ihtiva eden" bir farmasötik bileşim münhasıran bu bileşikten oluşabilir veya bir veya daha fazla ilave bileşen içerebilir (örneğin farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, yardımcı madde ve/veya seyreltici).

Burada kullanıldığı şekilde "çoğulluk" terimi, birden fazla anlamına gelir. Bazı spesifik görünümelerde veya uygulamalarda, bir çoğulluk, ortalama 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, veya daha fazla, ve buradan türetilebilir herhangi bir tam sayı ve buradan türetilebilir herhangi bir aralık anlamına gelebilir.

Bileşimler, ilaçlar ve kitler

Mevcut buluş, mevcut buluşun farmasötik bileşimleri, ilaçları ve kitlerini ve en az bir farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıyı sağlamaktadır. Bu buluşla tarif edilen bileşiklerden farmasötik bileşimler hazırlamak için inert, farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcılar katı veya sıvı olabilir. Katı formdaki preparatlar arasında tozlar, tabletler, dağılabilir granüller, kapsüller, kaşeler ve fitiller bulunur. Tozlar ve tabletler, yaklaşık yüzde 5 ila yaklaşık yüzde 95 etken madde içerebilir. Uygun katı taşıyıcılar, örneğin, magnezyum karbonat, magnezyum stearat, talk, şeker veya laktoz teknikte bilinmektedir. Tabletler, tozlar, kaşeler ve kapsüller oral uygulamaya uygun katı dozaj formları olarak kullanılabilir. Farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcıların örnekleri ve çeşitli bileşimler için üretim yöntemleri, A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18'inci Baskı, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania referanslı yayında bulunabilir.

Sıvı formdaki müstahzarlar, parenteral enjeksiyon veya intraperitoneal uygulama veya enjeksiyon için çözeltiler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar, örneğin su veya su-propilen glikol çözeltilerini veya oral çözeltiler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar için tatlandırıcı ve opaklaştırıcı ilavesini içerir. Sıvı formdaki müstahzarlar ayrıca intranazal uygulama için solüsyonlar içerebilir.

İnhalasyon için uygun aerosol müstahzarlar toz formundaki çözeltileri ve katıları içerebilir, bunlar farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, örneğin bir inert sıkıştırılmış gaz, örneğin nitrojen ile kombinasyon halinde olabilir. Aynı zamanda, kullanımdan kısa bir süre önce oral veya parenteral uygulama için sıvı formdaki müstahzarlara dönüştürülmesi amaçlanan katı formdaki müstahzarlar da dahildir. Bu gibi sıvı formlar çözeltileri, süspansiyonları ve emülsiyonları içerir.

Mevcut buluşun bileşikleri ayrıca transdermal olarak da verilebilir. Transdermal bileşimler, kremler, losyonlar,

aerosoller ve/veya emülsiyonlar şeklini alabilir ve bu amaç için teknikte geleneksel olan matris veya rezervuar tipinin transdermal bir flasterinde yer alabilir.

Bu buluşun bileşiklerı ayrıca subkutan olarak da verilebilir.

- 5 Mevcut buluşun bileşimleri ve ilaçları, farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, adjuvan, yardımcı madde ve/veya seyreltici içerebilir. Taşıyıcılar, seyrelticiler, eksipiyanlar ve adjuvanlar, bileşimin veya ilacın diğer bileşenleri ile uyumlu olma açısından "kabul edilebilir" olmalıdır ve genellikle
- 10 alıcıya zararlı değildir. Sınırlayıcı olmayan farmasötik olarak kabul edilebilir taşıyıcı veya seyrelticilere örnekler arasında, demineralize veya distile su; salin çözeltisi; sebze bazlı yağlar örneğın fıstık yağı, aspir yağı, zeytinyağı, pamuk çekirdeğı yağı, mısır yağı; susam yağları, örneğın fıstık yağı,
- 15 aspir yağ, zeytinyağı, pamuk çekirdeğı yağı, mısır yağı, susam yağı, yer fıstığı yağı veya hindistancevizi yağı; silikon yağlar, örneğın polisiloksanlar, örneğın metil polisiloksan, fenil polisiloksan ve metilfenil polisiloksan; uçucu silikonlar; madeni yağlar örneğın sıvı parafin, yumuşak parafin
- 20 veya skualen; selüloz türevleri örneğın metil selüloz, etil selüloz, karboksimetil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz veya hidroksilpropil metil selüloz; daha düşük alkanoller, örneğın etanol veya izopropanol; daha düşük aralkanoller; daha düşük polialkilen glikoller veya düşük alkilen glikoller, örneğın
- 25 polietilen glikol, polipropilen glikol, etilen glikol, propilen glikol, 1,3- butilen glikol veya gliserin; yağ asidi esterleri örneğın izopropil palmitat, izopropil miristat veya etil oleat; polivinilpirolidon; agar; sakız kitresi veya sakız akasyası ve petrol jölesi bulunur. Tipik olarak, taşıyıcı veya taşıyıcılar,
- 30 bileşim veya ilacın ağırlıkça yaklaşık %10 ila yaklaşık %99,9'unu teşkil eder.

Mevcut buluşun bileşim ve ilaçları, enjeksiyon yoluyla uygulama (örneğın parenteral uygulama için, intraperitoneal, subkutan, intramüsküler veya intravenöz enjeksiyon dahil), oral uygulama

- yoluyla (örneğin kapsüller, tabletler, kapsülüsü tabletler ve iksirler), topikal uygulama yoluyla (örneğin bir merhem, krem veya losyon biçiminde veya bir göz damlası olarak aktarım için uygun bir biçimde) veya intranazal inhalasyon yoluyla uygulama için uygun (örneğin aerosoller şeklinde) biçimlerde olabilir.
- Enjekte edilebilir bir çözelti veya süspansiyon olarak uygulama için, toksik olmayan parenteral olarak kabul edilebilir seyrelticiler veya taşıyıcılar, Ringer çözeltisi, izotonik salin, fosfat tamponlu salin, etanol ve 1,2 propilen glikol içerebilir. Parenteral olarak uygulanabilir bileşimler ve ilaçların hazırlanmasına yönelik yöntemler, teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişilerce açıkça bilinmektedir, ve daha ayrıntılı olarak, örneğin, Remington's Pharmaceutical Science, 15'inci basım, Mack Publishing Company, Easton, Pa referanslı yayında tarif edilmektedir.
- Oral uygulama için, uygun taşıyıcılar, seyrelticiler, eksipiyenler ve adjuvanların bazı örnekleri arasında, fıstık yağı, sıvı parafin, sodyum karboksimetilselüloz, metilselüloz, sodyum aljinat, sakız akasyası, sakız kitresi, dekstroz, sükroz, sorbitol, mannitol, jelatin ve lesitin bulunur. Ayrıca, bu oral formülasyonlar uygun tatlandırıcı ve renklendirici maddeler içerebilir. Kapsül formunda kullanıldığında, kapsüller, parçalanmayı geciktiren gliseril monostearat veya gliseril stearat gibi bileşiklerle kaplanabilir. Yardımcı maddeler tipik olarak yumuşatıcılar, emülgatörler, koyulaştırıcı maddeler, koruyucular, bakterisitler ve tamponlama maddelerini içerir.
- Oral uygulama için katı formlar arasında, içinde insan ve veteriner farmasötik pratikte kabul edilebilir bağlayıcılar, tatlandırıcılar, dağılma maddeleri, seyrelticiler, lezzetlendiriciler, kaplama maddeleri, koruyucular, kayganlaştırıcılar ve/veya süre geciktirici maddeler bulunabilir. Uygun bağlayıcılar arasında zamk akasyası, jelatin, mısır nişastası, zamk kitresi, sodyum aljinat, karboksimetilselüloz veya polietilen glikol bulunur. Uygun

tatlandırıcılar arasında sakaroz, laktoz, glikoz, aspartam veya sakarin bulunur. Uygun dağılma maddeleri arasında, mısır nişastası, metilselüloz, polivinilpirrolidon, guar sakızı, ksantan sakızı, bentonit, alginik asit veya agar bulunur. Uygun

5 seyrelticiler arasında, laktoz, sorbitol, mannitol, dekstroz, kaolin, selüloz, kalsiyum karbonat, kalsiyum silikat veya dikalsiyum fosfat bulunur. Uygun tatlandırıcı maddeler nane yağı, keklik üzümü yağı, kiraz, portakal veya ahududu aromasını içerir. Uygun kaplama maddeleri arasında, akrilik asit ve/veya

10 metakrilik asidin polimerler veya kopolimerleri ve/veya esterleri, mumları, yağlı alkoller, zein, şellak veya gluten bulunur. Uygun koruyucular arasında sodyum benzoat, vitamin E, alfa-tokoferol, askorbik asit, metil paraben, propil paraben veya sodyum bisulfit bulunur. Uygun yağlayıcılar arasında

15 magnezyum stearat, stearik asit, sodyum oleat, sodyum klorit veya talk bulunur. Uygun zaman geciktirici maddeler arasında gliseril monostearat veya gliseril distearat bulunur.

Oral uygulama için sıvı formlar arasında, yukarıda maddelere ek olarak, bir sıvı taşıyıcı bulunur. Uygun sıvı taşıyıcılar

20 arasında, su, yağlar örneğin zeytinyağı, fıstık yağı, susam yağı, ayçiçeği yağı, aspir yağı, yer fıstığı yağı, hindistancevizi yağı, sıvı parafin, etilen glikol, propilen glikol, polietilen glikol, etanol, propanol, izopropanol, gliserol, yağlı alkoller, trigliseritler veya bunların

25 karışımları bulunur.

Oral uygulama için süspansiyonlar, ayrıca dağıtıcı maddeler ve/veya askıda tutma maddeleri içerir. Uygun askıda tutma maddeleri arasında, sodyum karboksimetilselüloz, metilselüloz, hidroksipropilmetil-selüloz, poli-vinil pirrolidon, sodyum

30 aljinat veya asetil alkol bulunur. Uygun dağıtıcı maddeler arasında, lesitin, yağlı asitlerin polioksietilen esterleri, örneğin stearik asit, polioksietilen sorbitol mono- veya di-oleat, -stearat veya -laurat, polioksietilen sorbitan mono- veya di-oleat, -stearat veya -laurat ve benzerleri bulunur.

Oral uygulamaya yönelik formülasyonlar bir veya daha fazla emülsiyonlaştırıcı madde içerebilir. Uygun emülgatörler arasında, yukarıda örneklendirildiği gibi dağıtıcı maddeler veya doğal sakızlar, örneğin guar sakızı, sakız akasyası veya sakız kitresi bulunur.

5

Mevcut buluşun topikal formülasyonları, bir veya daha fazla kabul edilebilir taşıyıcı ve tercihe göre herhangi bir başka terapötik terkip maddesi ile birlikte bir etken madde içerebilir. Topikal uygulama için uygun formülasyonlar, deri içerisinden tedavinin gerekli olduğu bölgeye nüfuz için uygun sıvı ya da yarı sıvı müstahzarları, örneğin gözlere, kulağa ya da buruna uygulama için uygun olan sıvı merhemler, losyonlar, kremler, merhemler veya macunlar ve damlaları kapsar.

10

Mevcut buluşa göre damlalar, steril sulu veya yağlı çözeltileri veya süspansiyonları içerebilir. Bunlar, etken maddenin, bir bakterisit ve/veya fungisit madde ve/veya herhangi bir başka uygun koruyucunun, ve tercihe göre bir yüzey aktif madde dahil olmak üzere bir sulu çözeltisi içinde çözündürülmesiyle hazırlanabilir. Elde edilen çözelti daha sonra filtreleme yoluyla berraklaştırılabilir, uygun bir kaba aktarılabilir ve sterilize edilebilir. Sterilizasyon, yarım saat boyunca otoklavlama veya 90°C-100°C'de tutma veya filtrasyon ile, daha sonra bir aseptik teknikle bir kaba aktarılmasıyla gerçekleştirilebilir. Damlalara dahil edilmeye uygun bakteri yok edici ve mantar öldürücü maddelerin örnekleri, fenilmerkürük nitrat veya asetat (%0,002), benzalkonyum klorür (%0,01) ve klorheksidin asetat (%0,01). Yağlı bir çözeltinin hazırlanması için uygun çözücüler arasında gliserol, seyreltilmiş alkol ve propilen glikol bulunur.

15

20

25

30

Mevcut buluşa göre losyonlar, cilde veya göze tatbik etmek için uygun olanları kapsar. Bir göz banyosu tercihe göre bir bakterisit içeren bir steril sulu çözelti ihtiva edebilir ve yukarıda damlaların hazırlanmasına ilişkin olarak tarif edilenlere benzer yöntemlerle hazırlanabilir. Cilde uygulama

için losyonlar veya sıvı merhemler, cildin kuruması ve soğutulması için bir madde, örneğin bir alkol veya aseton ve/veya bir nemlendirici, örneğin gliserol veya yağ, örneğin hint yağı veya yer fıstığı yağı içerebilir.

- 5 Mevcut buluşun kremleri, merhemleri veya macunları, harici uygulama için etken maddenin yarı katı formülasyonlarıdır. Bunlar, etken maddenin ince bölünmüş veya toz formunun, tek başına veya çözelti içinde veya sulu veya sulu olmayan bir sıvıda süspansiyon içinde, bir yağlı veya yağlı olmayan baz ile
- 10 karıştırılmasıyla hazırlanabilir. Baz, hidrokarbonlar, örneğin sert, yumuşak veya sıvı parafin, gliserol, arı mumu, bir metalik sabun; bir yapışkan sıvı; doğal kaynaklı bir yağ, örneğin badem, mısır, yer fıstığı, hint yağı veya zeytinyağı, yün yağı veya türevleri veya bir yağ asidi, örneğin bir alkol propilen glikol
- 15 veya makrogoller ile birlikte stearik veya oleik asit içerebilir.

- Mevcut buluşun bileşimleri ve ilaçları, herhangi bir uygun sürfaktanı, örneğin bir anyonik, katyonik veya iyonik olmayan sürfaktanı, örneğin sorbitan esterleri veya polioksietilen
- 20 türevlerini içerebilir. Doğal zamklar, selüloz türevleri veya silisli silikalar gibi inorganik malzemeler ve lanolin gibi diğer bileşenler gibi askıda tutma maddeleri de dahil edilebilir.

- Mevcut buluşun bileşimleri ve ilaçları bir lipozom biçiminde uygulanabilir. Lipozom oluşturmak için uygun yöntemler, teknikte bilinmektedir ve bu spesifik atıfla ilgili olarak ,Prescott,
- 25 (Ed), (1976), "Methods in Cell Biology", Cilt XIV, Academic Press, New York, N.Y. sf.33 et seq., yayını buraya referans olarak dahil edilmiştir.

- 30 İlave etken maddeler, örneğin adjuvanlar veya biyolojik yanıt değiştiricileri de mevcut buluşun bileşimlerine ve ilaçlarına dahil edilebilir.

Herhangi bir uygun adjuvan, mevcut buluşun bileşimlerinde ve ilaçlarında yer alabilir. Örneğin, bir alüminyum-bazlı adjuvan

kullanılabilir. Uygun alüminyum-bazlı adjuvanlar arasında, bunlarla sınırlı kalmamak kaydıyla, alüminyum hidroksit, alüminyum fosfat ve bunların kombinasyonları bulunur. Kullanılabilecek diğer spesifik alüminyum-bazlı adjuvan örnekleri, Avrupa Patent No. 1216053 ve US Patent No. 6,372,223'te tarif edilmektedir. Diğer uygun adjuvanlar arasında Freund's Incomplete Adjuvant ve Complete Adjuvant (Difco Laboratories, Detroit, Mich.); Merck Adjuvant 65 (Merck ve Company, Inc., Rahway, N.J.); AS-2 (SmithKline Beecham, Philadelphia, Pa.); alüminyum tuzları, örneğin alüminyum hidroksit jeli (alum) veya alüminyum fosfat; kalsiyum, demir veya çinko tuzları; bir çözünmez asilize tirozin süspansiyonu; asilize şekerler; katyonik veya anyonik türevli polisakkaritler; polifosfazenler; biyolojik olarak bozunabilen mikrosferler; monofosforil lipid A ve kil A; suda yağ emülsiyonları, örneğin Avrupa Patent No. 0399843, US Patent No. 7,029,678 ve PCT Yayın No. WO 2007/006939'da zikredilenler; ve/veya ilave sitokinler, örneğin GM-CSF veya interlökin-2, -7 veya -12, granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF), monofosforil lipid A (MPL), kolera toksin (CT) veya bunun kurucu alt birimi, ısıya dayanıksız enterotoksin (LT) veya bunun kurucu alt birimi, uzun mesafe, çan benzeri reseptör ligant adjuvanları, örneğin lipopolisakkarit (LPS) ve türevleri (örneğin monofosforil lipid A ve 3-Deasilize monofosforil lipid A), muramil dipeptid (MDP) ve respiratuvar sensitiv virüsün (RSV) F proteini bulunur.

Tercihen, mevcut buluşun bileşimi, müsin salgılayan kanserleri tedavi ederken oral, intravenöz veya intraperitoneal uygulama yoluyla iletilir.

Tercihen, mevcut buluşun bileşimi, PSP'yi tedavi ederken intraperitoneal enjeksiyon yoluyla iletilir.

Tercihen, mevcut buluşun bileşimi, trombüslerin tedavisi sırasında, trombüslerin bulunduğu yere enjeksiyon yoluyla iletilir.

Bu buluşun bir başka görünümü, her biri terapötik olarak etkili

bir miktarda bir mukolitik madde, bromelain içinde bir veya daha fazla bileşik, tercihe göre bir veya daha fazla biyolojik olarak aktif bileşik ve farmasötik olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, araç veya seyreltici ihtiva eden bir kittir.

- 5 Bu buluşun bir başka görünümü, her biri terapötik olarak etkili bir miktarda bir mukolitik madde, bromelain içinde bir veya daha fazla bileşik, tercihe göre bir veya daha fazla biyolojik olarak aktif bileşik ve en az bir kemoterapötik madde içeren bir kit olup, burada iki veya daha fazla terkip maddesi arzu edilen
- 10 terapötik etkiye yol açar.

Mevcut buluşun kitleri, mevcut buluşun yöntemlerinin uygulanmasına yardımcı olmak için bileşenler, örneğin, uygulama cihaz(lar)ı, tampon(lar) ve/veya seyreltici(ler) içerebilir. Kitler, mevcut buluşun yöntemlerindeki çeşitli bileşenlerin ve

15 kit bileşenlerinin kullanımı için talimatların yerleştirilmesi için kaplar içerebilir.

Belirli uygulamalarda, kitler kombine kitler olabilir.

Başka uygulamalarda, kitler parçalı kitler olabilir.

Dozajlar ve uygulama yolları

- 20 Maddeler, bileşimler ve ilaçlar bir alıcıya standart yollarla, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, parenteral (örneğin intraperitoneal, intravenöz, intraspinal, subkütan veya intramüsküler), oral, topikal veya mukozal yollarla (örneğin intranazal) uygulanabilir. Bazı uygulamalarda, bunlar, bir
- 25 alıcıya tek başına veya diğer ilave terapötik ajan(lar) ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Bu gibi uygulamalarda, uygulama eş zamanlı veya ardıl olabilir.

Genel olarak, maddeler, bileşimler ve ilaçlar uygulama yolu ve alıcının fiziksel karakteristiklerine uygun bir tarzda (sağlık durumu dahil) ve istenen etki/etkilerin indükleneyeceği şekilde

30 (başka bir deyişle terapötik olarak etkili, immünojenik ve/veya koruyucu) uygulanabilir. Örneğin, uygun dozaj, çok çeşitli faktörlere, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, bir kişinin fiziksel karakteristikleri (örneğin yaş, ağırlık,

cinsiyet), madde, bileşim veya ilacın, tek madde ya da adjuvan terapisi olarak kullanılıp kullanılmadığı, tedavi edilen bir hastalık veya durumun seyri (başka bir deyişle patolojik durumu) ve teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişilerce kolayca anlaşılacak diğer faktörlere bağlı olabilir.

Maddelerin, bileşimlerin ve ilaçların uygun bir dozajını belirlerken çeşitli genel hususlar, örneğin, Gennaro et al. (Eds), (1990), "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, ABD; ve Gilman et al., (Eds), (1990), "Goodman ve Gilman'ın: The Pharmacological Bases of Therapeutics", Pergamon Press yayınlarında tarif edilmektedir.

Genel olarak, mevcut buluşun bir maddesi, bileşimi veya ilacı, yaklaşık 50 mikrogram ila yaklaşık 5 mg arasındaki bir etken madde(ler) miktarında bir hastaya uygulanabilir. Yaklaşık 50 mikrogram ila yaklaşık 500 mikrogram arasındaki bir miktardaki dozaj özellikle tercih edilir. Genellikle, bir etkili dozajın kg vücut ağırlığı başına her 24 saat için yaklaşık 0,0001 mg ila yaklaşık 1000 mg arasında; tipik olarak, her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0,001 mg ila yaklaşık 750mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0,01 mg ila yaklaşık 500 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0,1 mg ila yaklaşık 500 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 0,1 mg ila yaklaşık 250 mg; veya her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 250 mg arasında etken madde(ler) olması beklenir. Daha tipik olarak, bir etkili doz aralığının, her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 200 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 100 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 50 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 1,0 mg ila yaklaşık 25 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 5,0 mg ila yaklaşık 50 mg; her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 5,0 mg ila yaklaşık 20 mg; veya her 24 saat için kg vücut ağırlığı başına yaklaşık 5,0

mg ila yaklaşık 15 mg arasında olması beklenir.

Tipik olarak, tedavi uygulamalarında, tedavi, hastalık durumu veya koşulunun süresine yönelik olabilir. Ayrıca, teknikte sıradan uzmanlığa sahip biri tarafından, münferit dozajların optimal nicelik ve aralıklarının tedavi edilen hastalık durumu veya koşulunun niteliği ve kapsamı, uygulamanın biçimi, yolu ve yeri ve tedavi edilen belirli kişinin niteliği ile belirlenebileceği anlaşılabilecektir. Optimum dozajlar, konvansiyonel teknikler kullanılarak belirlenebilir.

- 5 Bir çok durumda (örneğin önleyici uygulamalarda), mevcut buluşun bir maddesinin, bileşiminin veya ilacının birkaç veya çoklu uygulaması arzu edilebilir, örneğin, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 veya daha fazla kez uygulanabilir. Uygulamalar, yaklaşık bir ila yaklaşık on iki hafta aralıklı ve belirli uygulamalarda yaklaşık bir ila yaklaşık dört hafta aralıklı olabilir.
- 15 Periyodik yeniden uygulama da tasarlanmıştır.

Aynı zamanda, teknikte ortalama tecrübeye sahip bir kişi, en uygun uygulama yönteminin, geleneksel tedavi belirleme testleri yöntemi kullanılarak tespit edilebileceğini açıkça bilecektir.

- 20 İki veya daha fazla varlığın (örneğin madde veya ilaçlar) bir deneğe "ile birlikte" olarak verildiği yerlerde, bunlar, aynı anda tek bir bileşimde veya aynı anda ayrı bileşimlerde veya zaman içinde, ayrılmış ayrı bileşimlerde uygulanabilir.

- Mevcut buluşun belirli uygulamaları, maddeler, bileşimler veya ilaçların çoklu ayrı dozlarda uygulanmasını içerir. Buna uygun olarak, burada tarif edilen profilaktik ve terapötik tedavi için yöntemler, bir kişiye çoklu ayrı dozların, örneğin, tanımlı bir zaman periyodu boyunca uygulanmasını içerir. Buna uygun olarak, bazı uygulamalarda yöntemler, bir hazırlama dozunun, bundan sonra bir takviye dozunun uygulanmasını içerir. Takviye, yeniden aşılama amaçlı olabilir. Çeşitli uygulamalarda, madde, bileşim veya ilaç, en az bir kez, iki kez, üç kez veya daha fazla kez uygulanır.
- 25
- 30

Maddeler, bileşimler ve ilaçlar, genel olarak, amaçlanan bir

hedefe ulaşmak için etkili bir miktarda uygulanabilir. Daha spesifik olarak, bunlar, terapötik olarak etkili bir miktarda uygulanabilir, bu tabir, bir hedef hastalık veya durumun mevcut semptomlarının gelişmesini önlemek veya hafifletmek için etkili bir miktar anlamına gelir. Etkili miktarların belirlenmesi, teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişilerin kabiliyetleri dahilindedir. Örneğin, maddeler, bileşimler ve ilaçların bir terapötik olarak etkili dozu başlangıçta hücre kültürü testlerinden tahmin edilebilir. Örneğin bir doz, hücre kültüründe belirlenen şekilde IC_{50} içeren sirküle eden bir konsantrasyon aralığını elde etmek üzere hayvan modellerinde formüle edilebilmektedir. Böyle bir bilgi, insanlarda ve diğer memeli kişilerdeki faydalı dozların daha doğru bir şekilde belirlenmesi için kullanılabilir.

15 Bir terapötik olarak etkili doz ifadesi, madde, bileşim veya ilacın, tedavi altındaki kişinin semptom gelişimini önlemek, semptomlarını iyileştirmek ve/veya yaşam süresini uzatmaya yönelik miktarı anlamına gelir. Maddeler, bileşimler ve ilaçların toksisite ve terapötik etkinliği, standart farmasötik testlerle, hücre kültürlerinde ve/veya deneysel hayvanlarda (örneğin LD_{50} 'nin (popülasyonun %50'si için ölümcül olan doz) ve ED_{50} 'nin (popülasyonun %50'si için terapötik olarak etkili dozu) belirlenmesiyle) belirlenebilir. Toksik ve terapötik etkiler arasındaki doz oranı terapötik endeks olup, LD_{50} ve ED_{50} oranı olarak ifade edilebilir. Yüksek terapötik endeksler sergileyen maddeler, bileşimler ve ilaçlar tercih edilmektedir. Bu tür hücre kültürü deneylerinden ve/veya hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, insanlar veya hayvanlarda kullanım için bir dozaj aralığının formüle edilmesinde kullanılabilir.

25 Bu tür bileşiklerin dozajı tercihen, hiç toksisiteye sahip olmayan veya çok az toksisite sahip ED_{50} yi içeren sirküle eden konsantrasyonlar aralığında bulunmaktadır. Kullanılan dozaj formuna ve uygulama yoluna bağlı olarak, dozaj, bu aralık içinde değişebilmektedir. Tam formülasyon, uygulama yolu ve dozu, deneğin durumu açısından münferit bir hekim tarafından zorluk

çekilmeden seçilebilir (bakınız, örneğin, Fingl et al., (1975), "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Bölüm 1 sf. 1, buraya referans olarak dahil edilmiştir). Dozaj miktarı ve aralığı, arzu edilen terapötik etki/ler ve/veya minimum etkili bir konsantrasyonu (MEC) elde etmek ve korumak için yeterli aktif maddenin plazma seviyelerini sağlamak için ayrı ayrı ayarlanabilir. MEC'i sağlamak için gerekli dozlar, uygulama yoluna ve diğer bireysel özelliklere bağlı olacaktır. Plazma konsantrasyonlarını belirlemek için biyolojik testler ve/veya HPLC testleri kullanılabilir.

Dozaj aralıkları ayrıca MEC değeri kullanılarak da belirlenebilir. Genel olarak, maddeler, bileşimler ve ilaçlar, sürenin yaklaşık %10- %90'ı arası, tercihen %30-%90'ı arası ve daha tercihen yaklaşık %50-%90'ı arası için MEC'in üzerindeki plazma seviyelerini koruyan bir rejim kullanılarak uygulanabilir. Lokal uygulama veya selektif alımın kullanıldığı uygulamalarda, ilacın etkin lokal konsantrasyonu, plazma konsantrasyonu ile ilgili olmayabilir.

Tercih edilen bir dozaj, yaklaşık 500-50.000 mg/kg vücut ağırlığı/gün miktarında bir mukolitik madde veya bahsedilen maddenin bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya ön ilacıdır. İntraperitoneal boşluğa veya tümörün içine uygulandığında tercih edilen bir dozaj, yaklaşık 2000 mg/kg vücut ağırlığı/gündür ve bir özellikle tercih edilen dozaj, yaklaşık 2500 mg/kg vücut ağırlığı/gün miktarında bir mukolitik madde veya bahsedilen maddenin bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya ön ilacıdır. Oral olarak uygulanırken tercih edilen bir dozaj, yaklaşık 10.000 mg/kg vücut ağırlığı/gün miktarında bir mukolitik madde veya bahsedilen maddenin bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatı veya ön ilacıdır.

İntraperitoneal boşluğa veya tümörün içine verildiğinde tercih edilen bir dozaj, yaklaşık 10-50 mg/kg vücut ağırlığı/gün

miktarında bir veya daha fazla Br bileşiği veya bahsedilen bileşiğin bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya ön ilacıdır. Tercih edilen bir dozaj oral olarak, yaklaşık 500-1000 mg/kg vücut ağırlığı/gün bir veya daha fazla Br bileşiği veya bahsedilen bileşiğin bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya ön ilacıdır.

Biyolojik olarak aktif bileşik veya bahsedilen bileşiğin bir metaboliti, farmasötik olarak kabul edilebilir tuzu, solvatu veya ön ilacı tercih edilen bir dozajı, MIMS'te ("The Monthly Index of Medical Specialities" yayını) belirtilen şekilde önerilen doz aralığına uygundur.

Bu buluşun bileşikleri, ayrıca bir veya daha fazla anti-kanser tedavisi, örneğin radyasyon terapisi ve/veya bir veya daha fazla kemoterapötik madde örneğin sitostatik maddeler, sitotoksik maddeler (örneğin, bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla, DNA interaktif maddeleri (örneğin sisplatin veya doksorubisin)); taksanlar (örneğin taksoter, taxol); topoizomera II inhibitörleri (örneğin etopozid); topoizomera I inhibitörleri (örneğin irinotekan (veya CPT-11), kamptostar veya topotekan); tubulin etkileşimli maddeler (örneğin paklitaksel, dosetaksel veya epotilonlar); hormonal maddeler (örneğin tamoksifen); timidilat sentez inhibitörleri (örneğin 5-florourasil); anti-metabolitler (örneğin metotreksat); alkilleyici maddeler (örneğin temozolomid (TEMODAR[™]) Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), siklofosfamid); Farnesil protein transferaz inhibitörleri (örneğin, SARAS- AR[™]) (4~[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-kloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]siklohepta[1,2-b]piridin-11-il-]-1-piperidinil]-2-oksoetil]-1-

piperidinkarboksamit veya SCH 66336 Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), tipifamib (Zamestra® veya R115777 Janssen Pharmaceuticals), L778,123 (bir farnesil protein transferaz inhibitörü Merck & Company, Whitehouse Station, New Jersey), BMS 214662 (bir farnesil protein transferaz inhibitörü Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, New Jersey);

5 sinyal transdüksiyon inhibitörleri (örneğin, IRESSA (Astra Zeneca Pharmaceuticals, England), Tarceva (EGFR kinaz inhibitörleri), EGFR'ye yönelik antikorlar (örneğin, C225), GLEEVEC^(TM) (C-abl kinaz inhibitörü Novartis farmasötikler, Pharmaceuticals, East Hanover, New Jersey); interferonlar
10 örneğin, örneğin, intron (Schering-Plough Corporation), Peg-Intron (Schering-Plough Corporation); hormonal terapi kombinasyonları; aromataz kombinasyonları; ara-C, adriamisin, Cytosan ve gempitabin ile kombinasyon halinde (birlikte veya sıralı olarak uygulama) yararlı olabilir.

Denekler

15 Mevcut buluşun profilaktik ve terapötik yöntemleri, herhangi bir uygun deneğe uygulanabilir. Bazı uygulamalarda, denek, bir memeli bireydir. Örneğin, denek, bir fare, sıçan, köpek, kedi, inek, koyun, at veya sosyal, ekonomik veya araştırma yönlerinden önem taşıyan herhangi bir başka memeli olabilir. Dolayısıyla, denek örneğin bir insan veya insan olmayan bir memeli gibi bir memeli olabilir.

20 Teknikte sıradan uzmanlığa sahip kişiler tarafından takdir edileceği gibi, geniş kapsamlı açıklandığı şekilde buluşun ruhu veya kapsamından ayrılmadan spesifik uygulamalarda gösterildiği üzere buluşta çok sayıda farklılık ve/veya değişiklik yapılabilir. Dolayısıyla mevcut uygulamaların bütün yönleriyle açıklayıcı olduğu ve sınırlandırıcı olmadığı göz önünde
25 bulundurulmalıdır.

Özet

30 Bromelain ve en az bir mukolitik maddenin bir veya daha fazla bileşiğin kombinasyonu, müsinin hücreden salgılandığı ve yüzeyde bulunduğu veya bir hücre içi müsin globülünün bulunduğu ya da bir transmembran müsinin bulunduğu (mühür hücresi türü) müsin üreten tümörlerin tedavisinde kullanılabilir.

Mevcut buluşun kombinasyonu, tümör büyümesini doğrudan inhibe etmek veya diğer tedavileri kolaylaştırmak üzere örneğin meme, kolorektal, mide, pankreatik, apandis, yumurtalık ve diğerleri

gibi herhangi bir tümör tipindeki taşlı yüzük hücreli kanserlerini tedavi etmek için ve tümör büyümesini doğrudan inhibe etmek veya diğer tedavileri kolaylaştırmak üzere müsinsalgılayıcı tümörleri ve MUC1, MUC2 veya diğer trans-membran reseptörlere sahip olan tümörleri tedavi etmek için kullanılabilir.

Mevcut buluşun kombinasyonu:

- kemoterapi maddelerinin müsini üreten kanser hücrelerindeki etkisini ve sitotoksitesini önemli ölçüde arttırır ve kanser hücreleri canlılığı ve büyümesi üzerinde doğrudan anti tümör etkisi ve inhibe edici etkisi vardır,
- müsini tümör üretimini derin bir şekilde etkiler, ve
- tümör müsini sınırlanmasında oldukça etkilidir.

PSP'den muzdarip olan hastalar için, mevcut buluşun bileşiminin peritoneum içine ya birlikte ya da ardıl olarak yapılacak bir enjeksiyonu, müsini sınırlar, aspirasyona veya dokunun çıkarılmasına imkan verir ve hastanın problemlerinin çözülmesini veya iyileştirilmesini sağlar.

Mevcut buluşun kombinasyonunun mukusun erimesi için kullanılabilirliği vücuttaki diğer durumlar arasında, zıkk kulak, kistik fibroz, balgam tutma, göğüs enfeksiyonu, biliyer/pankreas stentleri ve müsini sağlığı zararlı bir şekilde etkilediği diğer durumlar bulunur.

Ayrıca, mevcut buluşun kombinasyonu, trombüslerin erimesinde kullanılabilir ve bu nedenle trombüs içeren hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Tercihen, mevcut buluşun kombinasyonu trombüs bölgesine enjeksiyon yoluyla uygulanır. Trombüsleri eriterek hastalık süreci durdurulabilir veya hastalığın komplikasyonları azaltılabilir. Örneğin, hemofiliyaların diz içine sızması olduğunda, mevcut buluş trombüsü çözmek için kullanılabilir. Ayrıca, mevcut buluş trombüsün çözülmesinde yararlı olduğu diğer hastalıklar arasında, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, inme, masif pulmoner embolizma, akut aza iskemisi ve stent ile ilgili

tromboz bulunur.

Mevcut buluş, şimdi spesifik örneklere referansla açıklanacaktır, bu, herhangi bir şekilde sınırlayıcı olarak yorumlanmamalıdır.

5 Örnekler

A. <u>Pseudomiksoma peritonei</u>	Laboratuvar	Deney 1	31 Hasta
		Deney 2	Zaman periyodu
		Deney 3	Süre/Konsantrasyon
	Hayvan	Deney 1	Pilot
		Deney 2	İn vivo (zamanlama/doz deneyleri)
B. <u>Müsin Salgılayan Kanserler</u>	Kombinasyon Tedaviler	MKN 45 HT 29	
C. <u>Kemoterapi üzerindeki Etkisi</u>			

A. Psödomiksoma peritoneii

Deney 1 (Laboratuvar)

10 Tablo 1, peritonektomi yapılan 31 hastanın PMP tümöründen sonuçları göstermektedir. Tablo 1, tek başına Br ve NAC ile tedavinin etkisiz olduğunu göstermektedir. Tümör/müsin örnekleri karından alınmış ve ardından laboratuvarında 300µg/ml Br, %5 NAC veya her ikisinin bir karışımı ile, 3 saat süreyle 37 °C'de muameleye tabi tutulmuştur. Müsin tümörünün ağırlığı, tedaviden önce ve sonra ölçülmüştür. 16 hasta örneğinde, Br + NAC kombinasyonu kullanıldığında tümörün tam veya >%90 kayboluşu söz konusu olmuş ve her durumda Br veya NAC kendi başlarına herhangi bir (ya da çok düşük) ağırlık azalışı olmamıştır.

Tablo 1: Gelişmiş enzim formülasyonlu müsinin parçalanması

Hasta	Tedavi	Tedavi sonrası rezidüel müsin	Müsin türü
-------	--------	-------------------------------	------------

		ağırlığı (g)		
P1	Br	2,13	2,97	yumuşak
	NAC	1,90	1,67	
	Br + NAC	0,06	0,09	
P2	Br	1,82	1,77	yumuşak
	NAC	1,39	1,53	
	Br + NAC	0	0	
P3				yumuşak
	Br	1,87	2,14	
	NAC	1,80	1,83	
	Br + NAC	0	0	
	0			
P4				Yarı katı
	Br	1,41	1,63	
	NAC	1,28	1,53	
	Br + NAC	0,75	0,50	
	0,75			
	0,50			
P5	Br	1,78	1,44	Sert
	NAC	1,69	1,79	
	Br + NAC	0,87	0,85	

	0,87			
	0,85			
P6	Br	2,20	2,17	yumuşak
	NAC	2,13	2,08	
	Br + NAC	0	0	
P7	Br	2,20	2,17	yumuşak
	NAC	2,13	2,08	
	Br + NAC	0	0	
P8	Br	1,70	1,76	yumuşak
	NAC	0,95	1,61	
	Br + NAC	0	0,09	
P9	Br	1,78	1,71	Mühür halkası karsinomu
	NAC	1,42	1,56	
	Br + NAC	0,71	0,63	
P10	Br	2,23	1,97	Sert
	NAC	1,82	1,73	
	Br + NAC	1,09	0,98	
Hasta	Tedavi	Tedavi sonrası rezidüel müsin ağırlığı (g)		Müsin türü
P11	Br	1,62	1,34	yumuşak

	NAC	0,24	0,1	
	Br +NAC	0	0	
P12	Br	2,25	2,23	Yarı Sert
	NAC	1,81	1,94	
	Br +NAC	0,38	0,32	
P13	Br	1,36	1,92	Sert
	NAC	1,73	1,43	
	Br + NAC	1,08	0,99	
P14	Br	1,32	1,60	yumuşak
	NAC	1,60	1,57	
	Br + NAC	0,15	0,12	
				yumuşak
P15	Br	1,86	1,87	
	NAC	1,36	1,37	
	Br + NAC	0,03	0,04	
P16	Br	1,96	2,00	yumuşak
	NAC	1,69	1,62	
	Br + NAC	0,11	0	
P17	Br	1,56	1,91	Mukoid dokulardan
	NAC	2,64		

	Br + NAC	0	0	sıyrılan müsin
P18	Br	2,39	2,61	yumuşak
	NAC	2,31	2,24	
	Br + NAC	0	0	
P19	Br	1,95	2,04	Yarı yumuşak Doku üzerindeki müsin birikintileri
	NAC	1,79	1,89	
	Br + NAC	0,1	0,5	
P20	Br	2,04	3,25	yumuşak
	NAC	2,34	2,36	
	Br + NAC	0	0	
P21	Br	2,63	2,62	yumuşak
	NAC	2,38	1,74	
	Br + NAC	0,20	0,02	
Hasta	Tedavi	Tedavi sonrası rezidüel müsin ağırlığı (g)		Müsin türü
P22	Br	1,96	2,02	Adenokarsinom
	NAC	1,74	1,64	
	Br + NAC	0,54	0,47	

P23	Br	2,23	Örnek yeterli değil	Yarı katı
	NAC	1,76		
	Br + NAC	0,45		
P24	Br	1,90	1,61	Doku üzerindeki müsin birikintileri
	NAC	1,64	1,46	
	Br + NAC	0,17	0,14	
P25	Br	1,33	1,64	Sert
	NAC	1,49	1,37	
	Bromelian + NAC	0,39	0,55	
P26	Br	1,43	1,30	Sert
	NAC	1,23	1,26	
	Br + NAC	0,52	0,55	
P27	Br	1,76	2,54	yumuşak
	NAC	1,92	2,03	
	Br + NAC	0	0	
P28	Br	1,74	Örnek yeterli değil	yumuşak
	NAC	1,48		
	Br + NAC	0		

P29	Br	1,80	Örnek yeterli değil	yumuşak
	NAC	1,21		
	Br + NAC	0		
P30	Br	1,05	1,27	yumuşak
	NAC	1,26	1,16	
	Br + NAC	0	0	
P31	Br	2,06	1,74	Sert
	NAC	1,56	1,84	
	Br + NAC	1,06		

Deney 2 (laboratuvar)

Şekil 1, insan PMP müsininin laboratuvarında çözünmesi için geçen süreyi gösterir. Yine, NAC veya Br kontrolünün herhangi bir etkiye sahip olmadığı, NAC ve Br kombinasyonunun 12 saat içerisinde maksimal etkiye sahip olduğu, açıkça kombinasyon terapisinin etkisini ortaya koyduğu bulunmuştur.

Şekil 2, Br ve NAC kombinasyonu ile 3 saatte kalan % müsin ve tümör/jölenin fiziksel görünüşü arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Yumuşak müsinli 17 hasta numunesinin hepsinde müsin çözünürken, sert müsin içeren 6 hasta örneğinde sadece %50 oranında müsin azalması olduğu da görülebilir.

Deney 3 (Laboratuvar)

Çözünme için gerekli zamanın maddelerin konsantrasyonu ile ilişkisi

Şekil 3, NAC 2% ve Br 100µg/ml kombinasyonu ile 6 saate kıyasla NAC 2% ve Br 300µg/ml kombinasyonu ile 3 saat süreyle yumuşak

müsinin tam çözünmesini gösteren bir süreç deneyini göstermektedir.

Deney 1 (Hayvan Çalışmaları)

5 Bu etkileri in vivo araştırmak için, 2 gram insan PMP müsinini 3 çıplak sıçana implante edilmiştir ve Br ve NAC ile tedavi edilen hayvanlarda tam veya tama yakın çözünme (bakınız Şekil 4) ve tampon kontrolü ile sıfır çözünme elde edilmiştir.

Deney 2 (Hayvan Çalışmaları)

10 Bu bulgular, 3 gram müsin implante edilmiş 12 sıçanda daha fazla Br dozu ile genişletilmiştir (bakınız Şekil 5), tedavi edilmiş hayvanlarda az miktarda (varsa) rezidüel müsin olmuş ve kontrollerde hiç azalma olmamıştır (bakınız Şekil 6).

50 günlük tedavi süresince sıçanlarda toksisite veya kilo kaybına dair hiç kanıt görülmemiştir.

15 B.Müsin Salgılayan Kanserler

PMP deneylerindeki bir taşlı yüzük halkası kanseri örneğindeki tümör ağırlığında önemli azalma, Br ve NAC'nin iç müsin içeren bir kanserin (taşlı yüzük halkası) ağırlığını açıkça azalttığını göstermektedir. Enzim kombinasyonunun doğrudan etkileri PMP'nin 20 yanı sıra kanserlerde de incelenmiştir.

MKN 45, bir insan gastrik müsin salgılayan kanser hücre hattıdır. NAC, Br ve kombinasyonun in vitro büyüme üzerindeki etkisi (SRB testi, 72 saatlik kültür) incelenmiştir. Şekil 7(a), bu sonuçları kontrolün %'si olarak göstermektedir. NAC ve Br, 25 münferit olarak, herhangi bir etkiye sahip olmamış veya küçük bir etki göstermişken, NAC ve Br konsantrasyonlarının kombinasyonları % 90'a kadar büyüme inhibisyonu üreterek etkisiz olmuştur.

30 5F12 (Şekil 7b), gastrik tip müsin salgılayan ve 5FU'ya dirençli olan HT29 kolorektal kanser hücre hattının bir varyantıdır. Br ve NAC arasında açık bir sinerji tekrar görülür.

5M21 (Şekil 7c), kolonik tip müsin üreten ve Metotreksata dirençli olan HT29 hücre hattının bir varyantıdır. Br ve NAC

arasındaki sinerji tekrar görülür.

Bu bulgular, Br ve NAC kombinasyonunun, üç kanser hücre hattı büyümesi üstünde oldukça anlamlı ölçüde inhibisyon etkileri olduğunu, bunların kendi başlarına hiç eğer varsa da az bir etkiye sahip olduklarını göstermektedir.

C.Br ve NAC Kombinasyonunun Kemoterapiye Etkisi

Müsin salgılayan kanserlerin kemo direnci yaygındır. Şekil 8'deki deneyler yine HT29 (5M21) varyantıyla ilgilidir. Br ve NAC kombinasyonu etkili olmuştur, oysa münferit maddeler etkili değildir. Bir Br ve NAC ve sisplatin kombinasyonu, Br ve NAC'ın etkinliğinin iki katından daha fazla etki üretmesi, Br ve NAC'nin sitotoksik kemoterapinin etkisini arttırabileceğini göstermektedir (bakınız Şekil 8c).

MUC 1 (Transmembran)

MUC 1, önemli düzenleyici işlevi olan bir transmembran müsin tipi glikoproteindir.

İki mezotelyoma hücre hattı PET ve YOU (her ikisi de MUC1'e sahip) incelenmiştir. Bu hücre hatları, harici olarak müsin salgılayan veya hücre içinde dahili olarak müsin (mühür hücresi) bulunan kanser hücrelerinden farklıdır. NAC'ın tek başına bir etkisinin olmadığı ve Br'in tek başına bir miktar büyüme inhibisyonu ürettiği bulunmuştur (bakınız Şekil 9). NAC ve Br kombinasyonu, özellikle daha yüksek konsantrasyonlardaki NAC ile (örneğin 50 mM) (ve 50 mM NAC'ın tek başına etkisiz olduğu kaydedilmiştir) gelişmiş sonuçlar göstermiştir ve NAC ve Br 25 µg/ml kombinasyonu ve NAC ve Br 40 µg/ml kombinasyonu %80-90 inhibisyon (bakınız Şekil 10) üretmiştir.

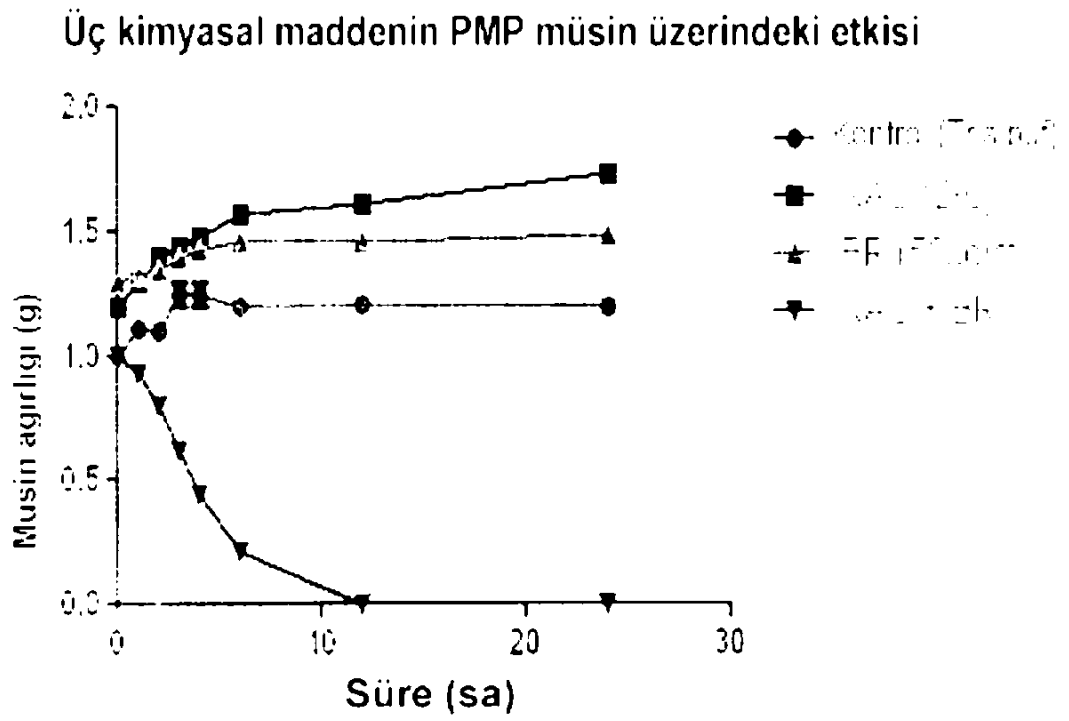
Bu bulgular, MUC1 (ve diğer transmembran glikoprotein) içeren kanserlerin, Br ve NAC ile kombinasyon tedavisine duyarlı olduğunu göstermiştir.

Br ve NAC'nin MUC1 Hücrelerinin Sitotoksik Kemoterapiye Etkisi

Br ve NAC'nin, MUC 1 hücre hatlarındaki kemoterapi ilaçları ile kombinasyonu incelenmiştir (bakınız Şekil 11 ve 12).

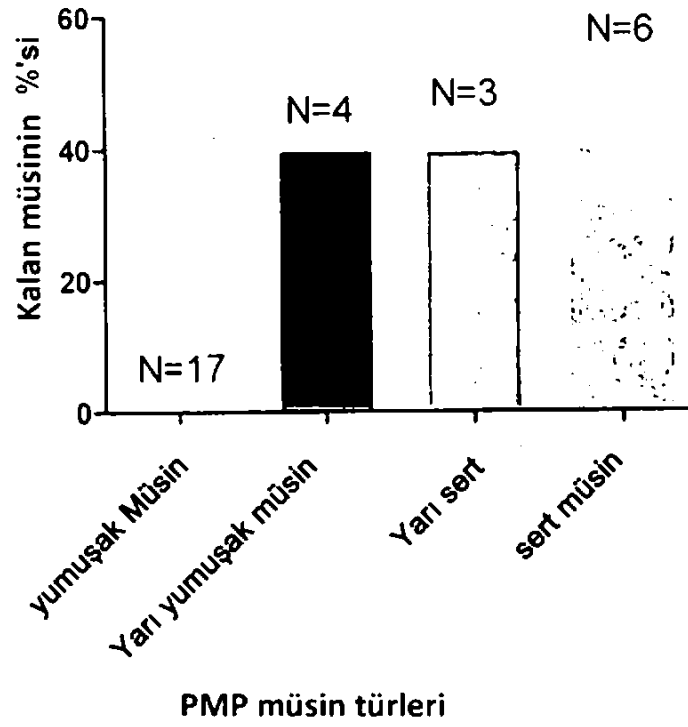
Düşük dozda Cisplatin etkisiz olmuş ve Br ve NAC kombinasyonu ilavesi etkililiği ikiye katlamıştır, bu yine, Br ve NAC'ın MUC1'li kanser hücrelerindeki sitotoksik kemoterapinin etkisini anlamlı ölçüde arttırdığını göstermektedir.

ŞEKİL 1



ŞEKİL 2

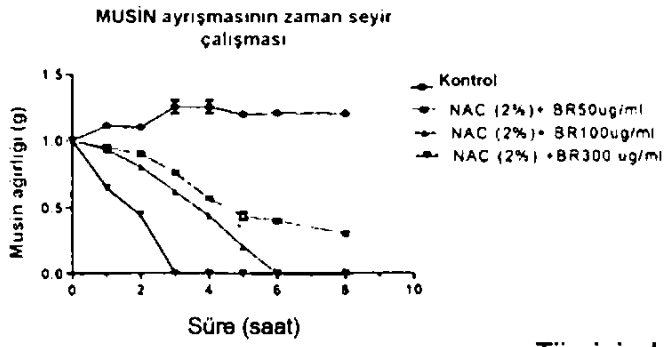
Çalkalayıcıda 37 °C'de 3 saat enkübasyondan sonra
kalan müsin ağırlığının %'si



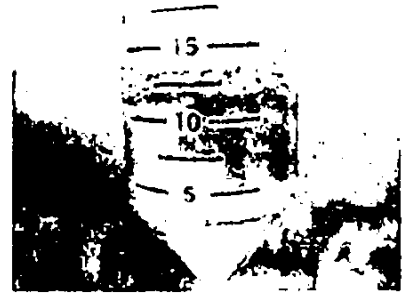
ŞEKİL 3

YUMUŞAK MÜSİN ÜZERİNDEKİ NAC VE BROMELAINİN ETKİSİ

ŞEKİL 3 (a)



ŞEKİL 3 (b)



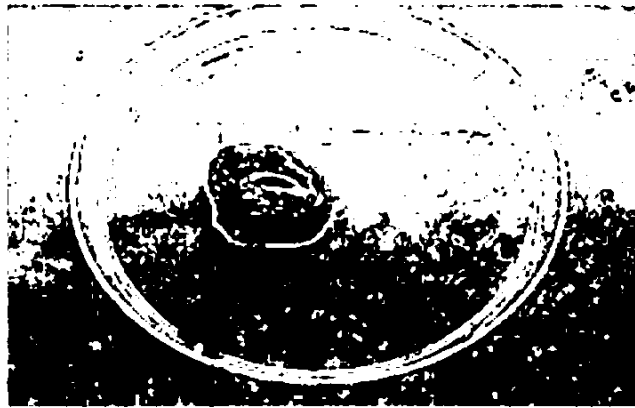
Tüp içinde NAC/Br 300 ug/ml ile muamele edilmiş berrak sıvı

ŞEKİL 4

Hayvan çalışmaları (pilot) 48 saat

Sonuçlar: Tablo A. Çıplak sıçanlarda Bromelain ve N-asetilsisteinin (NAC) *in vivo* etkinliği.

Hayvan sayısı	Tedavi	Frekans	İmplant edilen mısır (g)	Geri kazanılan mısır (g)
1	Bromelain+ NAC	Günde iki kez	2.0	Geri alınan mısır yok
2	Bromelain+ NAC	Günde iki kez	2.0	0.2
3	Tris tamponu	Günde iki kez	2.0	2.2



ŞEKİL 5

SONUÇLAR

Tedavi	Tedavi sonrasında geri kazanılan mürşir
Bromelain tedavisi daha sonra NAC (%5) (24 +24 saat)	
Bromelain 50µg/mL , daha sonra NAC	0.4g
Bromelain 100µg/mL , daha sonra NAC	Yok
Bromelain 200µg/mL daha sonra NAC	Cok az balamaci si sıv
Bromelain 300µg/mL daha sonra NAC	Cok az balamaci si sıv
Bromelain ve NAC (%5) karışımı	
Bromelain 50µg/mL + %5 NAC	Yok
Bromelain 100µg/mL + %5 NAC	Yok
Bromelain 200µg/mL + %5 NAC	Yok
Bromelain 300µg/mL + %5 NAC	Organ arın alt nda ka arın 0,4 g yumuşak mürşir
Kontrol	* 2g

ŞEKİL 6

ŞEKİL 6 (a)



Kontrol - 5 gün

ŞEKİL 6 (b)



Kontroldeer m ilan

ŞEKİL 6 (c)



50 µg/ml Bz + 5% MAC

ŞEKİL 6 (d)

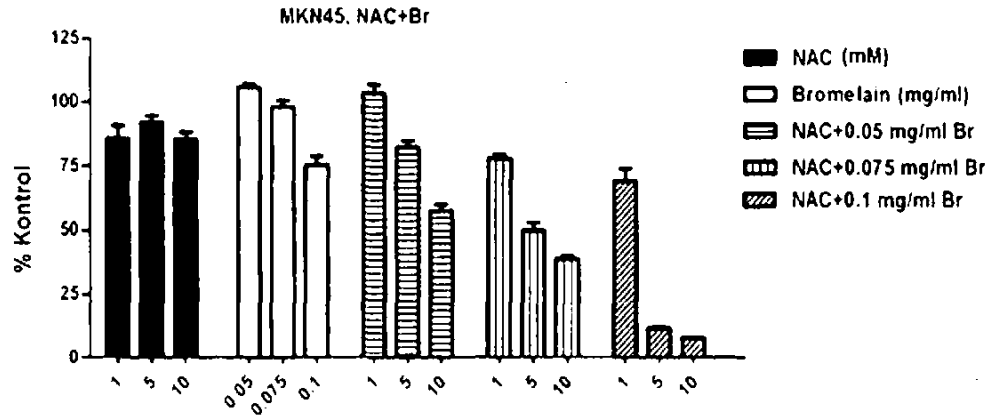


200 µg/ml Bz + 5% MAC

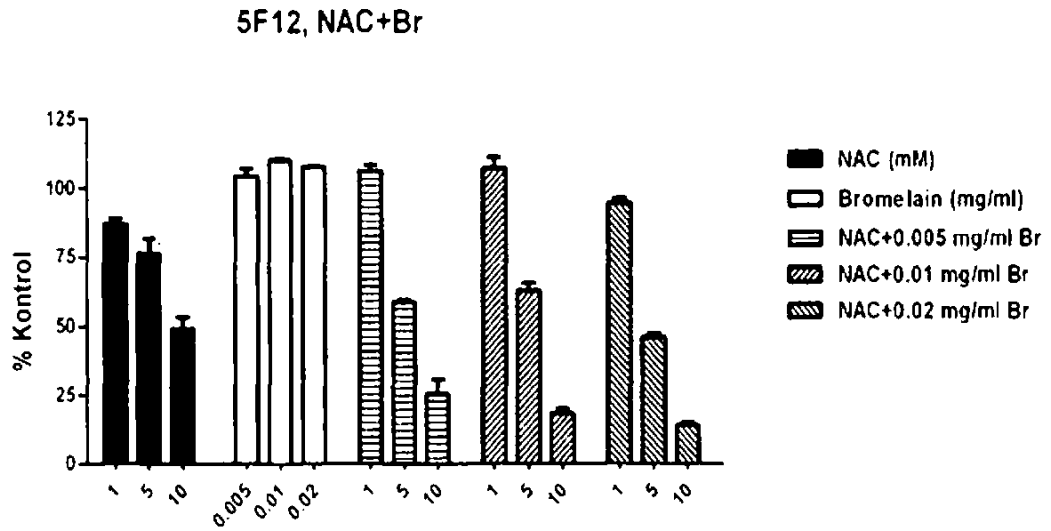
ŞEKİL 7 (a) - (c)

Br ve NAC'ın kombinasyonu. Hücreler NAC ve Br ile eş zamanlı olarak muamele edilmiştir. 72 saat enkübasyondan sonra, hücreler SRB testine tabi tutulmuştur

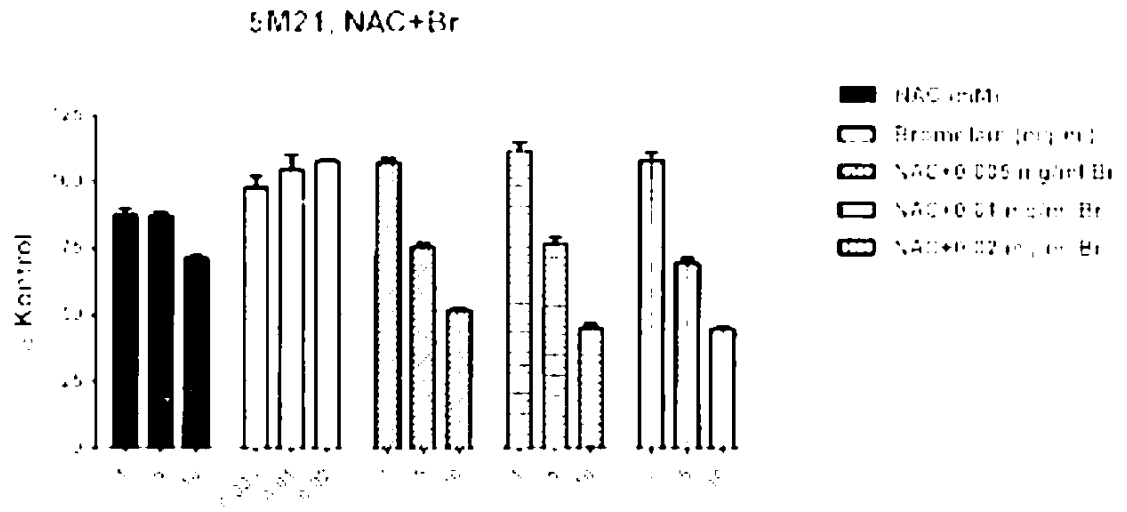
ŞEKİL 7 (a)



ŞEKİL 7 (b)



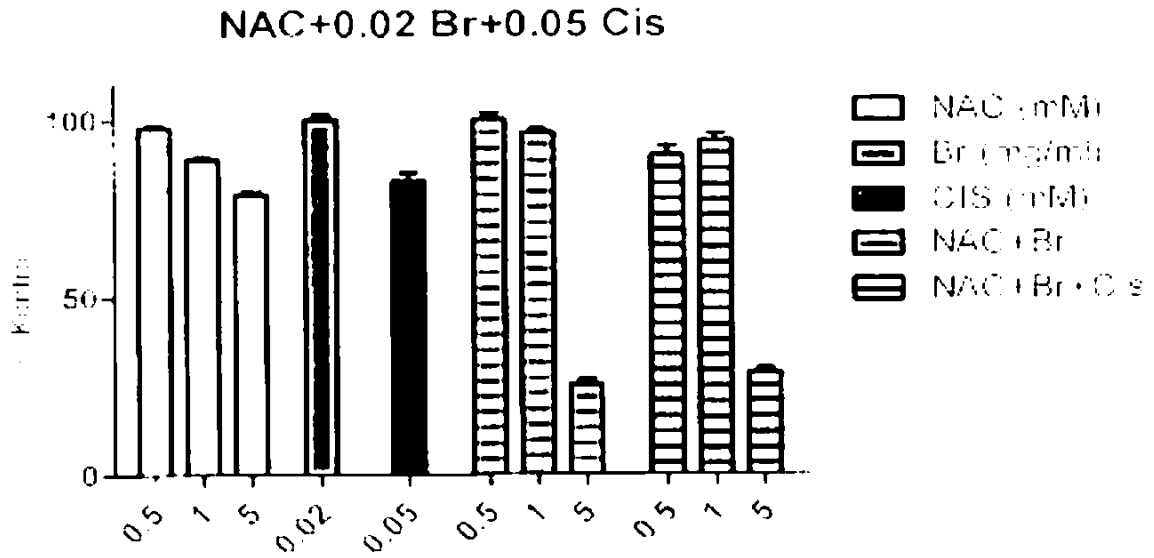
ŞEKİL 7 (c)



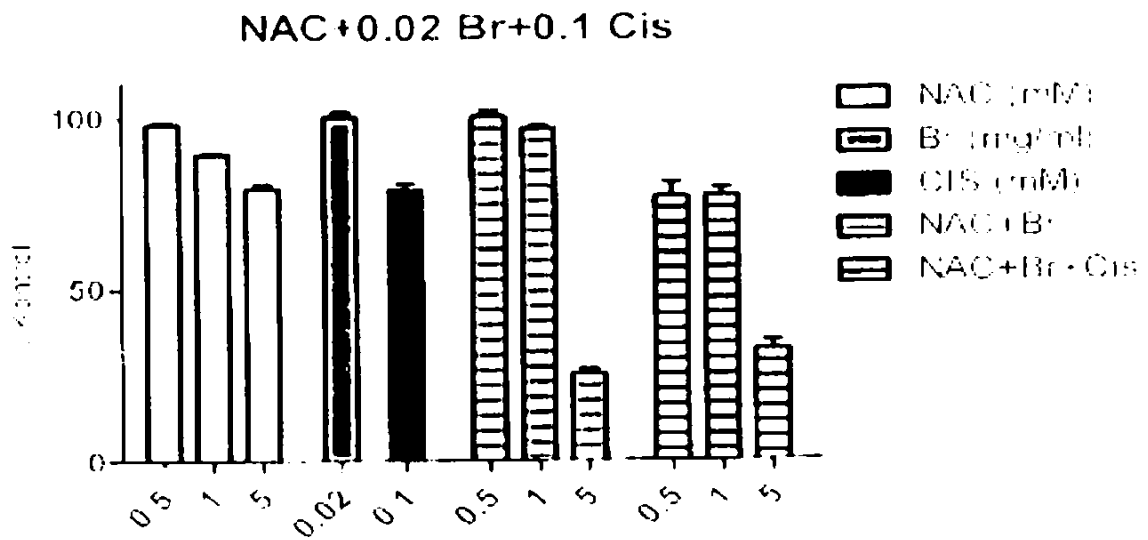
ŞEKİL 8(a) - (c)

Yarın etkili bir Cisplatin dozu ile Br ve NAC ilavesi oldukça daha fazla inhibisyon üretmiştir

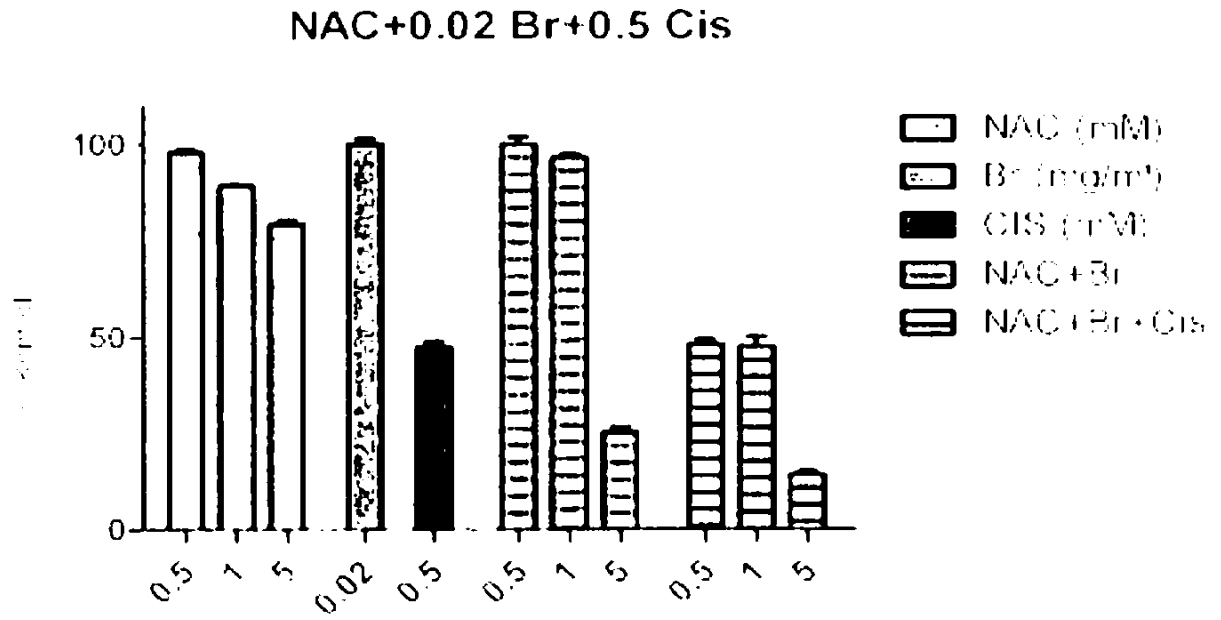
ŞEKİL 8(a)



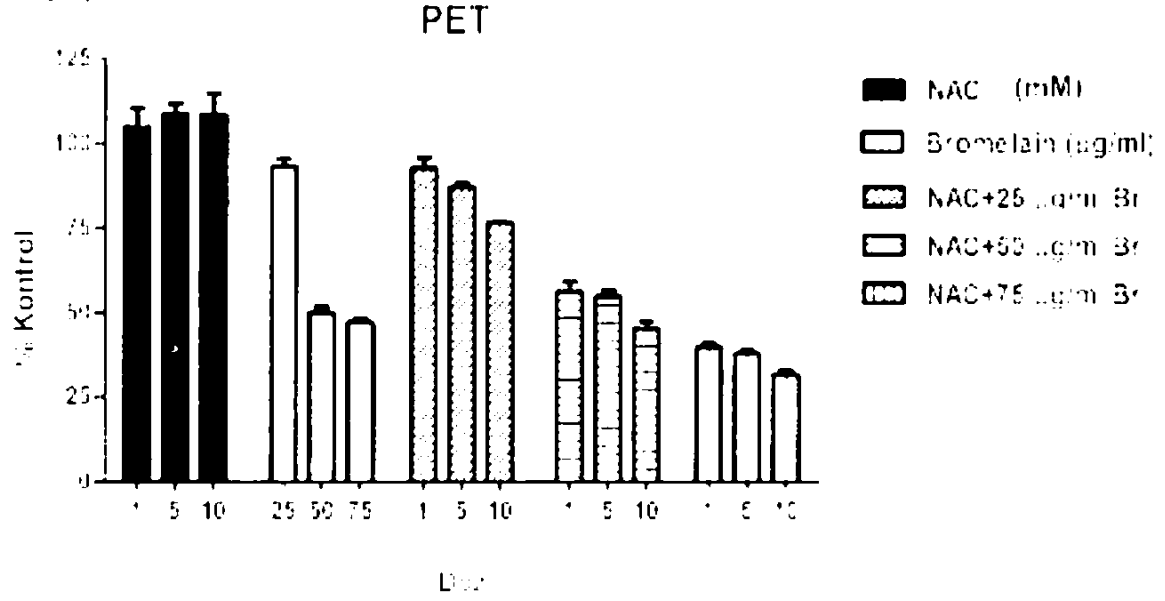
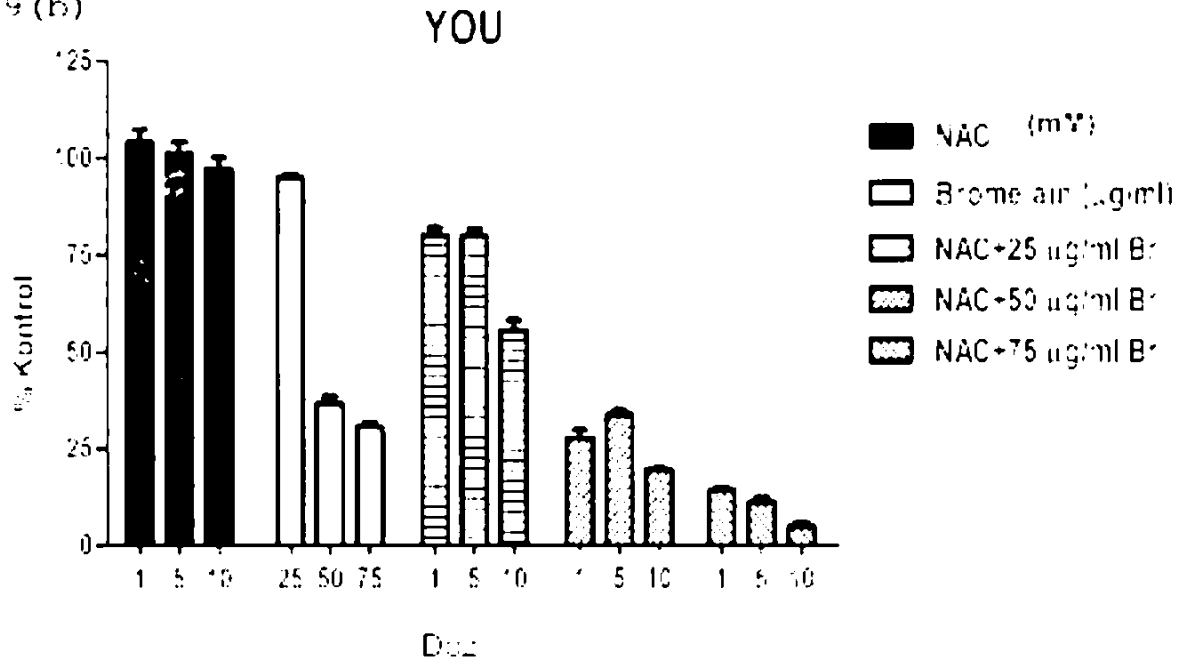
ŞEKİL 8(b)



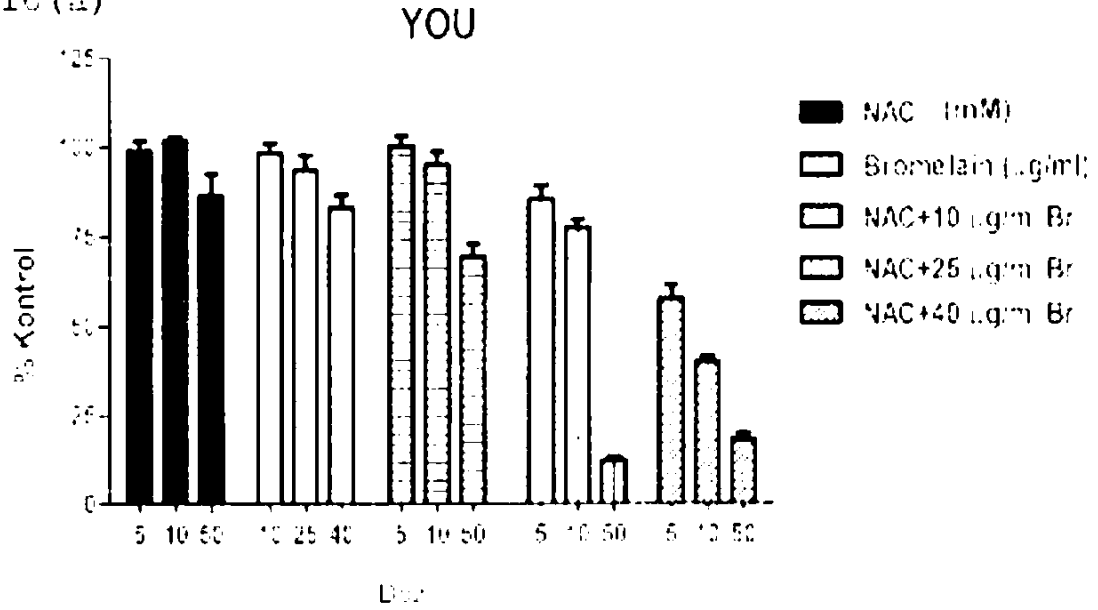
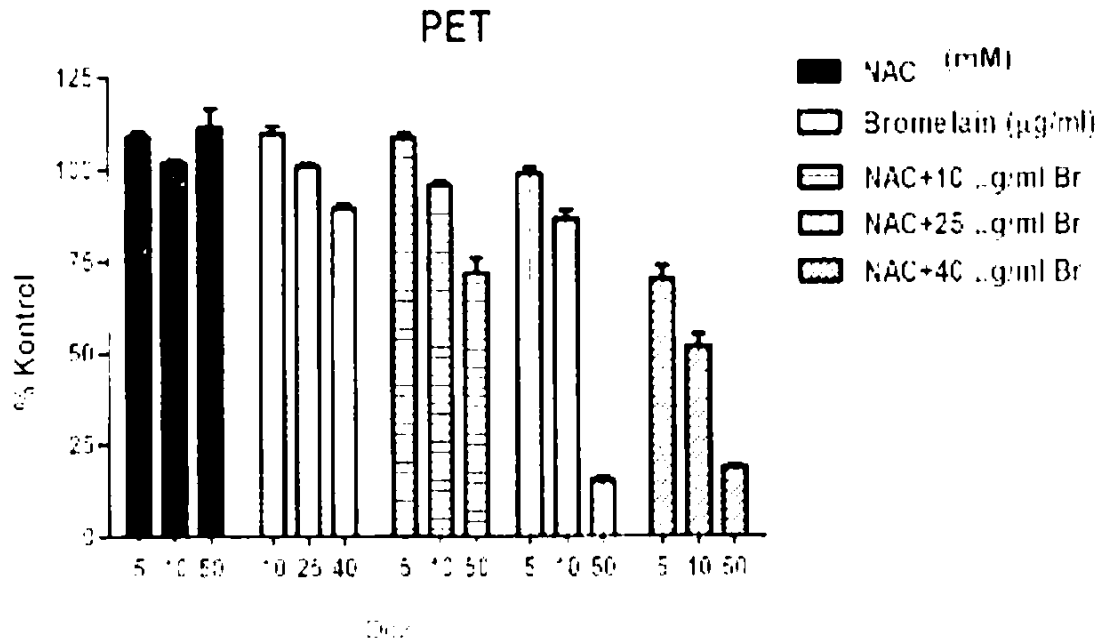
ŞEKİL 8 (c)



ŞEKİL 9

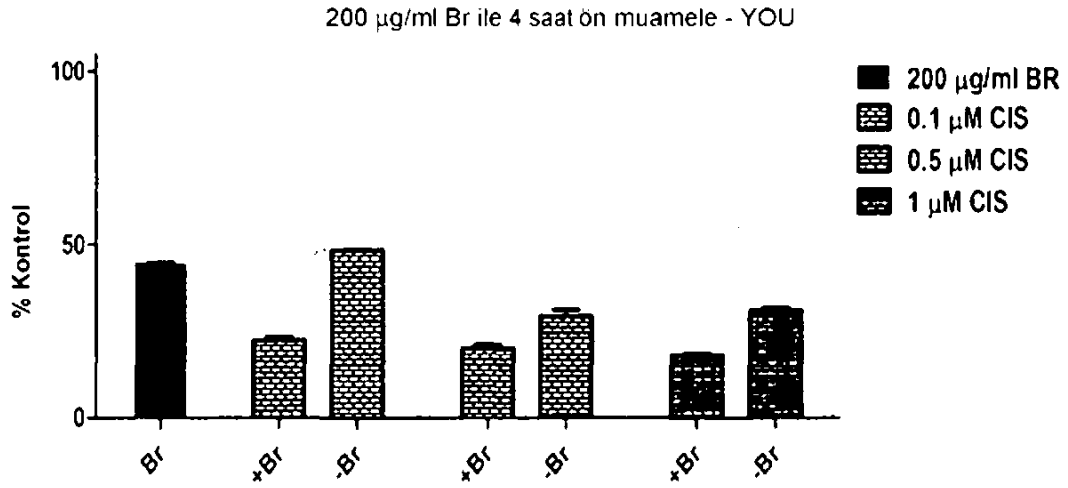
ŞEKİL
9 (a)ŞEKİL
9 (b)

ŞEKİL 10

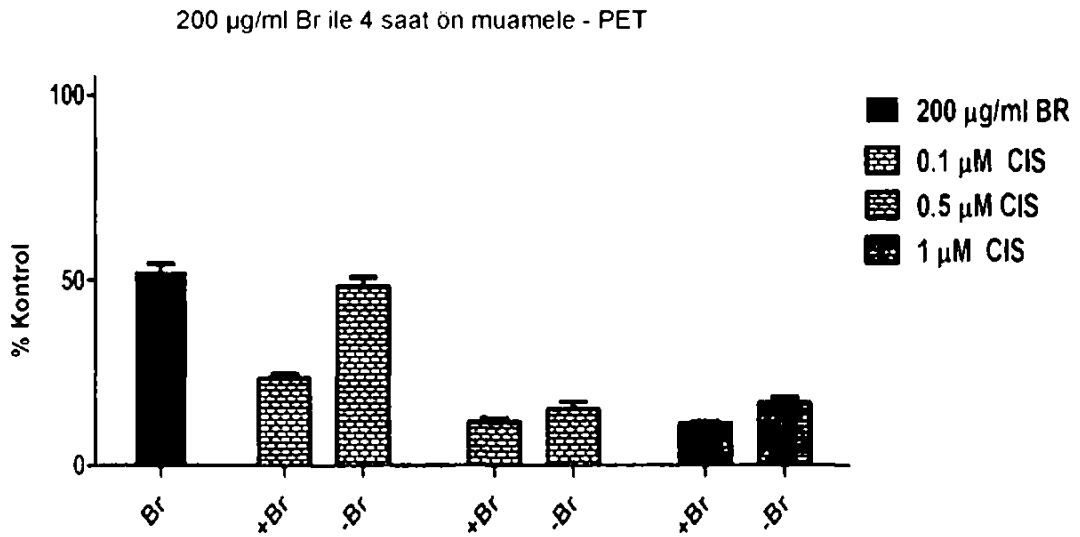
ŞEKİL
10 (a)ŞEKİL
10 (b)

ŞEKİL 11

ŞEKİL 11 (a)



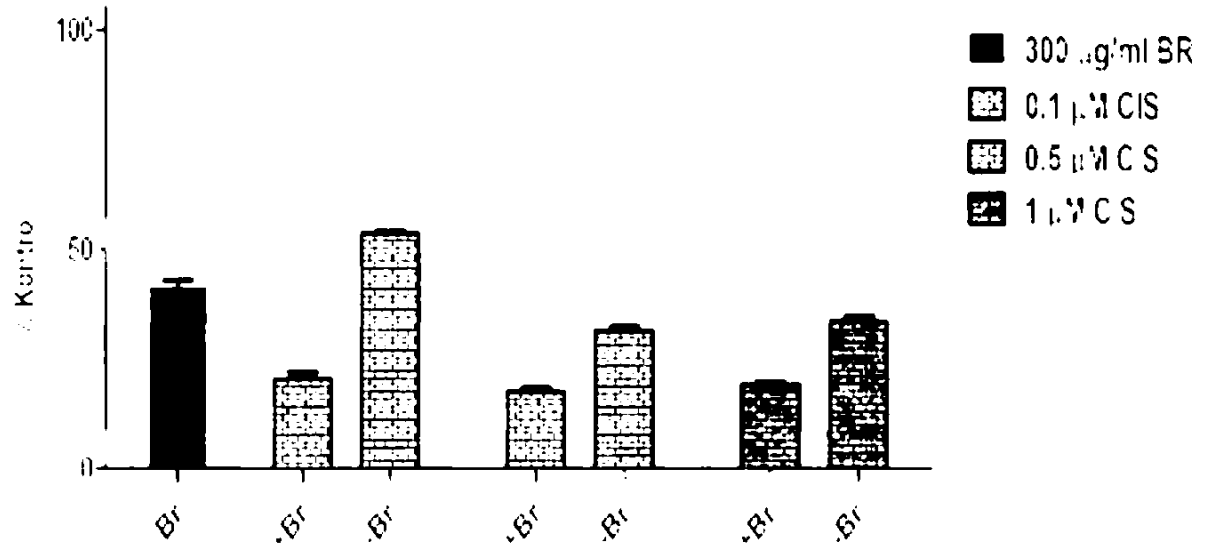
ŞEKİL 11 (b)



ŞEKİL 12

ŞEKİL 12 (a)

300 µg/ml Br ile 4 saat ön muamele - YOU



ŞEKİL 12 (b)

300 µg/ml Br ile 4 saat ön muamele - PE1

