

P 0 2 0 2 7 9 1

24.03.25 A2

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Pikkelysömör kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények

A találmány tárgya ^{(1) képlettel} 1,2-bisz(3,5-dioxopiperazin-1-il)propán és
fiziológiailag elfogadható sói d-izomerjének, a dexrazoxánnak alkalmazása
pikkelysömör kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására,
továbbá maguk a gyógyszerkészítmények.

PK

P 0 2 0 2 7 9 1

AZ

Pikkelysömör kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya 1,2-bisz(3,5-dioxopiperazin-1-il)propánt és gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerkészítmények.

Az 1,2-bisz(3,5-dioxopiperazin-1-il)propán az (1) képlettel jellemezhető, amely d-izomer-, l-izomer- és a recém dl-formában fordulhat elő.

A dl-formájú 1,2-bisz(3,5-dioxopiperazin-1-il)propán a razoxán néven ismert vegyület. Az ilyen típusú vegyületek a már hosszú ideje daganatelleni kezelésre alkalmas hatóanyagként ismert biszdioxopiperazin családhoz tartozó vegyületek. Az ilyen vegyületek és előállítási eljárásuk ismertetését például a következő irodalmi helyen találjuk:

GB-A-1 234 935 és 1 374 979, US-A-4 275 063, EP-A-1 491 053, -1 256 137, -1 230 474, -2 014 327 és -1 125 475 számú szabadalmi iratok.

A biszdioxopiperazinok a kelátképző szerként ismert EDTA (etilén-diamin-tetraecetsav) lipofil származékai. Az ilyen gyógyszerek daganatelleni hatásáért feltehetően felelős biszdioxopiperazinok topoizomeráz II gátló hatást fejtenek ki. A razoxán d-enantiomerje a dexrazoxán néven ismert vegyület. A dexrazoxánt jelenleg az áttételes mellrákban szenvedő betegeknél doxorubicin-indukált szívbetegség klinikai megelőzésére használják.

A dexrazoxánt a kereskedelemben hidroklorid-só formájában forgalmazzák. A dexrazoxán.HCl-t Európában a Chiron, Inc. forgalmazza Cardioxane kereskedelmi néven (védjegyoltalomban részesített név), az Amerikai Egyesült Államokban pedig a Pharmacia Upjohn Zinecard kereskedelmi néven. A dexrazoxán és egyéb biszdioxopiperazinok kémiai, biológiai és klinikai ismertetését a következő irodalmi helyen találjuk: Current Medicinal Chemistry (1998) 5. A biszdioxopiperazinok legrégebbi ismertetését a GB-A-1 234 935 számú szabadalmi iratban találjuk, ahol



ismertetik a megfelelő tetrakarboxamido-metil-származékainak polifoszforsavval való melegítésével megvalósított ciklizálásával történő előállítási eljárását is. Az ilyen gyógyszerekkel gyógyítható betegségek közé tartoznak bizonyos rákbetegségek, köztük a leukémia, és bizonyos nem rosszindulatú burjánzó betegségek.

A dexrazoxán előállítására alapvetően két eljárást ismertetnek (US 3 941 790 számú szabadalmi irat). Az egyik eljárásban 1,2-diamino-propán-tetraecetsav és formamid együtt való melegítésével a gyűrűs termék képződik. A másik eljárásban a fenti tetrasav megfelelő tetraamidját foszforsavban vagy fenolban melegítik, ami szintén a vegyület ciklizálásához vezet (lásd a fentiekben hivatkozott GB-A-1 234 935 számú szabadalmi irat).

A dexrazoxán előállítására egyéb eljárásokat is ismerünk, ilyen például az US 4 764 614 vagy az EP-A-0 330 381 számú szabadalmi iratban ismertetett eljárás.

Egy dexrazoxán-tartalmú, stabil és kevésbé fényérzékeny liofilizált készítményt előállítási eljárást ismertetnek az US 5 760 039 számú szabadalmi iratban.

A pikkelysömör egy hámlással és gyulladással járó krónikus bőrbetegség. Kialakulásának oka nem ismert, de a jelenlegi kutatások azt mutatják, hogy valószínűleg egy autoimmun betegség. A pikkelysömör olyan súlyos és kellemetlen tünetekkel járó betegség, amely nem gyógyítható és nem minden kezelés alkalmazható minden egyednél.

A pikkelysömör nagyon fájdalmas és a fájdalom a bőrnél mélyebbre is kiterjed. A beteg érzelmileg is szenved. A betegségben szenvedő emberek fizikailag korlátozódnak, eltorzulnak és a fárasztó napi kezelés túl sok időt vesz igénybe. Általában jellemző a feszengés, reménytelenség, félelem és depresszió. Szélső esetben az önbecsülés hiánya a társadalomtól való teljes visszavonulást eredményezi. Ideiglenes megkönnyebbülést számos változó sikerrel alkalmazható eszközzel el lehet érni. Az ilyen kezelések és



gyógyszerek gyakran időigényesek és drágák, de csak azt mondhatjuk el, hogy a tünetek elmúlhatnak és visszatérhetnek, de sajnos majdnem mindig visszatérnek. Ez egy életre szóló betegség.

A pikkelysömör kezelését a némelykor „1-2-3” eljárásnak nevezett módon kezelik. Az 1. lépés a helyi kezelés, a 2. lépés a fototerápia, a 3. lépés a szisztémikus kezelés. A szisztémikus kezelésre jelenleg alkalmazott gyógyszerek az immunválasz elnyomó a metotrexát és ciklosporin A, a hidroxikarbamid és a retinoidok.

A metotrexát és ciklosporin A alkalmazása kellemetlen és potenciálisan veszélyes mellékhatásokkal jár együtt. Az ilyen kezelések hatására azonban a pikkelysömör kiújul, és mivel a különböző kezelésekre a betegek különbözően reagálnak, nagyon kíváncsi, hogy a gyógyászat fegyvertárában tovább fegyverek legyenek bevetésre készen.

Először D.J. Atherton javasolta 1976-ban (Lancet, ii, 1296, 1976) a pikkelysömör kezelésére a racém razoxán (ICRF-159) alkalmazását. A razoxán pikkelysömör kezelésére való alkalmazásának áttekintését a következő irodalmi helyen találjuk: British Journal of Dermatology (1980) 102, 307. A gyógyszer viszonylag jó hatásfokkal és tolerálással alkalmazható, de bizonyos kellemetlen mellékhatásokat és mérgező hatást figyeltek meg. Ezért a gyógyszer alkalmazását csak szigorúan ellenőrzött körülmények között javasolják. Horton és Wells [British Journal of Dermatology (1980) 109, 669-673] is a razoxán viszonylag nagysikerű alkalmazást ismertették, azonban a viszonylag súlyos mellékhatások miatt a betegek jelentős részénél abba kellett hagyni a kezelést. A leggyakrabban fellépő mellékhatás a neutropenia, a neutrofilek (leukocita alhalmaz) potenciálisan végzetes elfogyása, ami számos betegnél még a pikkelysömör csökkentésére nem elegendő dózis alkalmazásával is előfordul. További mellékhatások a következők: alopecia, nausea, diarrhoea, orrvérzés, lábfekélyesedés, letargia, fejfájás és pikkelyes hámlás.



A fentiek és a krónikus alkalmazás után fellépő további komplikációk miatt a razoxánt nem fejlesztették tovább, és jelenleg nem javasolják a pikkelysömör kezelésére. A rozoxánnal kapcsolatban eddig ismert tények miatt ezt a gyógyszer nem tekintik biztonságosan és hatásosan alkalmazhatónak a pikkelysömör kezelésére.

Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy az 1,2-bisz(3,5-dioxo-piperazin-1-il)propán d-enantiomerje, a dexrazoxán önmagában is biztonságosan és hatásosan alkalmazható a pikkelysömör kezelésére. Tanulmányaink azt igazolják, hogy a kezelés számos betegnél valóban jelentős, és a makacs pikkelysömörtől való megszabadulás legalább egy évig tart. A klinikai alkalmazásoknál nem lépett fel súlyos mellékhatás, a betegek nagy többsége neutropenia mentes volt, és nem figyeltek meg hányást, orrvérzést vagy diarrhoeát sem.

A találmány tárgya a pikkelysömör kezelésére alkalmas olyan új gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként dexrazoxán vegyületet vagy egy gyógyászatilag elfogadható sóját, valamint egy gyógyászatilag elfogadható hordozót és/vagy kötőanyagot tartalmaz.

A találmány tárgyát képezi a pikkelysömörben szenvedő beteg olyan kezelési eljárása is, amelyben a beteget gyógyászatilag hatásos mennyiségű (1) képletű 1,2-bisz(3,5-dioxopiperazin-1-il)propán d-izomerjével, a dexrazoxánnal vagy egy gyógyászatilag elfogadható sójával kezeljük.

A találmány további ismertetésére mutatjuk be az 1. ábrát, amelyen a pikkelysömörös terület középértékének ($n=7$) és a súlyossági mutatószámának (PASI) a grafikus ábrázolását láthatjuk egy dexrazoxán alkalmazásával megvalósított három ciklusból álló kezelési eljárás után.

A kezelés során a dexrazoxánt alkalmazhatjuk injektálással vagy infúzióval (vagy más belső kezeléssel, például szájon át). Az alkalmazott adag például 250-1750 mg/nap, és az egyik megfelelő eljárásban a

dexrazoxánt növekvő adagban alkalmazzuk. Például úgy járunk el, hogy az első napi adagot egy kezdeti periódusban például egy 5 napig terjedő szakaszban, a második napi adagot egy második periódusban, például egy 5 napig terjedő szakaszban és a harmadik napi adagot egy harmadik periódusban, például egy 5 napig terjedő szakaszban alkalmazzuk. A kezdeti, a második és a harmadik periódus egymástól elválasztható, és előnyösen 1 vagy 2 napig tart; egy kezdeti, második és harmadik periódust néhány kezelési eljárásban osztunk szét. Egy felnőtt esetén az első napi adag általában körülbelül 250-750 mg (például körülbelül 500 mg), a második napi adag általában körülbelül 750-1250 mg (például körülbelül 1000 mg) és a harmadik napi adag általában körülbelül 1250-1750 mg (például körülbelül 1500 mg).

Mindenesetre a dexrazoxánnal megvalósított legelőnyösebb belső, például parenterális kezelési eljárásban a dexrazoxánt időszakosként, például a kezelési periódusok között 5-20 napos, még inkább 8-16 napos és a legelőnyösebben 10-14 napos, például 12 napos megszakítással adagoljuk. Ahogyan már a fentiekben ismertettük, az adagolási periódus tarthat két egymás utáni napon át, amelyek mindegyikén adagoljuk a dexrazoxánt. Eljárhatunk úgy is, hogy egy napos vagy 2 napnál több adagolási időt alkalmazunk; ilyen esetben a dexrazoxánt adagolhatjuk mindegyik napon vagy csak némelyik napon. A különösen előnyös kezelési eljárásban három, egymástól elválasztott kezelési periódust alkalmazunk; például úgy járunk el, hogy az adagolást két napig végezzük, és/vagy 12 napos megszakításokat alkalmazunk. Ez a kezelési eljárás az 1. ábrán látható 3 ciklusból állhat. A kezelési eljárást szükség szerint, például egy hónaptól egy vagy több évig terjedő szakaszonként megismételhetjük. A parenterális alkalmazást megfelelően injektálással vagy infúzióval végezzük, és a dexrazoxánt általában (de nem kizárólag) sóformában alkalmazzuk.

A kezelés alatt az adagot változtathatjuk, például növelhetjük.

Elsősorban úgy járunk el, hogy az adagot – abban az esetben, ha a beteg reakciója nem megfelelő – az előző részben ismertetett kezelési eljárásnak megfelelően az első periódus után növeljük. Következésképpen egy felnőtt esetén az első két napos adagolási periódusban körülbelül 250-750 mg adagot alkalmazunk, majd az adagot fenntartjuk vagy növeljük (például körülbelül 750-1250 mg mennyiségre). A második alkalmazási periódus után az adagot fenntartjuk vagy szükség esetén a harmadik adagolási szakaszban növeljük. Az adagot kényelmesen, de nem szükségszerűen 500 mg-os lépésekben változtathatjuk.

A leírásban megadott a dexrazoxán tömeg- és tömeg%-értékek dexrazoxán-hidrokloridra, azaz a dexrazoxán hidroklorid sójára vonatkoznak. Ha egy másik formát alkalmazunk a két forma közötti molekulatömeg arányának megfelelő korrekciót kell végezni. Gyermekek kezelése esetén az adagokat hasonlóan korrigálni kell.

Az egyik csoporthoz tartozó kezelési eljárásban a dexrazoxánt intravénásan vagy egyéb úton alkalmazott injektálással vagy infúzióval alkalmazzuk. A jelenlegi gyakorlatban az injektáláshoz vagy infúzióhoz alkalmas oldatokat úgy állítjuk elő, hogy közvetlenül az alkalmazás előtt helyreállítjuk a liofilizált dexrazoxánt. A liofilizátumot az alkalmazott egységadagoknak megfelelően csomagolhatjuk. A körülbelül 250 mg, körülbelül 750-1250 mg vagy körülbelül 1250-1750 mg hatóanyagot tartalmazó csomagok mindegyike a találmány tárgyköréhez tartozik. A találmány tárgyát képezi a használatra kész folyékony dexrazoxán készítmények előállítási eljárása, valamint az ilyen használatra kész folyékony dexrazoxán készítmények (oldatok) alkalmazási eljárása is.

A másik csoporthoz tartozó kezelési eljárásban a dexrazoxánt helyileg, bőrön át vagy bőr alá alkalmazzuk például kenőcs, folyadék vagy tapasz formában. További alkalmazási eljárás a szájon át való kezelés, amelyben a dexrazoxánt például tabletta formájában alkalmazzuk. A dexrazoxánt helyi



kezelésre alkalmas, például kenőcs, krém vagy gél formában is használhatjuk. A dexrazoxán koncentrációja nem kritikus. Azonban számos helyi kezelésre alkalmas készítmény legalább 0,1 tömeg% vagy ennél több, általában 0,25 tömeg % és elsősorban 0,5-5 tömeg% vagy ennél több dexrazoxánt tartalmaz. A készítmények egyik csoportja 1-2 tömeg% dexrazoxánt tartalmaz. A találmány szerinti készítmények felölelik az olyan helyi kezelésre alkalmas készítményeket is, amelyek nem alkalmazhatók szájon át vagy parenterálisan, injekcióval vagy infúzióval. A helyi kezelésre alkalmas készítményeket megfelelően 100 g-ig terjedő tömeg befogadására alkalmas, és pikkelysömör kezelési utasításával ellátott tubusokba csomagoljuk.

A helyi kezelésre alkalmas készítmények például hagyományos hordozókat is tartalmazhatnak. Az egyik ilyen készítmény például a következő komponensekből álló kenőcs: víz, egy vagy több, a következők közül választott hidrofób hordozó: folyékony paraffin, poli(oxi-etilén)-alkil-éter, propilén-glikol és fehér vazelin. A hordozót tartalmazó krémek összetétele tipikusan például a következő: víz és fehér vazelin glicerinnel és egy vagy több kis mennyiségben alkalmazott egyéb adalékanyaggal, például egy vagy több glicerín-monosztearáttal, PEG-glicerín--monosztearáttal és cetil-sztearil-alkohollal kombinálva. A gélek összetétele tipikusan például a következő: izopropil-alkohol és víz, megfelelően kis mennyiségű komponensekkel, például egy vagy több glicerín- és hidroxietil-cellulózzal kombinálva.

A dexrazoxán kombinációs kezelési eljárásban, például nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerrel, egy TNF-inhibitorral vagy egy vitaminnal kombinálva is alkalmazhatjuk. Következésképpen a találmány az olyan termékekre, elsősorban helyi kezelésre alkalmas termékekre is vonatkozik, amelyek dexrazoxánt, valamint egy, a pikkelysömör kezelésére vagy tüneteinek csökkentésére alkalmas szert tartalmaznak, és ilyen kombinált



formában a pikkelysömör egyidejű, elkülönített vagy sorrendben megvalósított kezelésére alkalmasak. A termék lehet olyan helyi kezelésre alkalmas készítmény, amely két vagy több kombinált hatóanyagot tartalmaz.

Egy klinikai kísérlet azt mutatta, hogy a betegséggel kapcsolatos tünetek gyorsan enyhültek, és a javulás még a hosszú ideje pikkelysömörben szenvedő betegeknél, a különösen rezisztens esetekben is bekövetkezett. A viszketés néhány órával az első adagolás után csökkent, és a következő adag után gyakorlatilag elmúlt. Csökkent a hámlás, a madescencia eltűnt, az érintett terület lényegesen lecsökkent és a betegek izületi-fájdalommentesek voltak.

A betegek jelentős mértékű szubjektív és objektív reakciót mutattak, azaz a bőrkárosodás csökkenése 25-30 %-os volt az ismert mellékhatások jelentkezése nélkül.

Előnyös készítmények a steril injekciós vagy infúziós oldatok, de krémek, folyadékok, szájon át szedhető készítmények, tapaszok és végbélkúpok is alkalmazhatók.

A következő példákat a találmány részletesebb bemutatására ismertetjük. A dexrazoxán hatékonyságát klinikai kísérletekkel igazoljuk.

1. példa

A vizsgált beteg egy 55 éves, 20 éve pikkelysömörben szenvedő férfi. A betegség egy mentális stressz (közeli személy halála) után kezdődött a fej hajas részén megjelenő kiütésekkel. A beteget a tünetek megjelenése után nagyon hamar intenzív B₁₂, B₆ és B₂ vitaminos és kalciumos kezelésnek vetették alá. A betegnél speciális klinikai körülmények között, bőrgyógyász felügyelet alatt pirogenális injekciókkal, metotrexáttal, különböző kenőcsökkel (például szaliciles kenőccsel) mesterséges hipertermiát idéztek elő. Ennek ellenére a pikkelysömörös kiütés áterjedt a törzsre, az alsó és felső végtagokra, és jelentős mértékű általános viszketés kísérte. A betegség



gyakorlatilag semmit nem enyhült. Kísérő betegségként II fokozatú magas vérnyomás és krónikus epehólyag--hasnyálmirigy gyulladás lépett fel.

A beteg az első vizsgálat alkalmával az egész testen érzett viszketésről (és az ezáltal okozott álmatlanságról) és a nagy ízületeknél (főleg a térdeken) fellépő fájdalomról panaszkodott. A hát, far-, mell- és karbőrt vörös kiütések és gennyes hólyagok borították. A beteg általános állapota, hematológiai és biokémiai profilja a normál jellemezőkön belül maradt.

A beteg a kezelési ciklus első és második napján megkapta az első Cardioxane kereskedelmi nevű gyógyszer (dexrazoxán.HCl) adagot. Mindkét nap 500 mg intravénás cseppinfúziót kapott. A beteg a 15. napon jelezte, hogy viszketése az első Cardioxane adaggal való kezelés után néhány órával csökkent. A 16. napon kapott következő 1000 mg Cardioxane adag a viszketést gyakorlatilag eltüntette. A beteg azt jelentette, hogy hámlása javult, eltűnt a madescencia, javult a hipernia, kisimultak a kiütések és teljesen megszűnt az ízületi fájdalom. A beteg a hosszúidő óta tartó betegség alatt először aludt jól. Amikor a beteg megkapta az utolsó két 1500 mg Cardioxane adagot a 29. és 30. napon, a hatás még mindig tartott.

A 29. napon végzett utolsó vizsgálatnál a beteg a kiütések kisimulását, néhány bőrfelület sérülésének eltűnését, néhány bőrfelület károsodás eltűnését és a normál bőrfelületek megjelenését (amelyek elsősorban az alsó végtagokon 2 cm átmérőig terjedtek) jelentette. A teljes bőrkárosodás 25-30 %-os csökkenését diagnosztizálták. A viszketés – bár az első két injekció után gyorsan, körülbelül másfél hét múlva visszatért – a 3. és 4. injekció után nem jelentkezett és az ízületi fájdalom sem.

2. példa

A beteg – egy 50 éves férfi – 25 éve általános pikkelysömörben szenvedett. A kiütés először a fejen és a jobb felső végtagon áttérjedve a

törzsön és a jobb alsó végtagon jelentkezett. A beteg az 1. példában ismertetetthez hasonló kezelést kapott. Ezenfelül kapott UV-kezelést, iszapkezelést, kén-hidrogén fürdőt, de ezeknek nem volt hosszú idejű hatása. A betegnek a gyengeségen, sinus aritmián és a bal kamra megnagyobbodásán kívül egyéb kísérő betegsége nem volt. A hát-, tüdőterület- és vállbőr összefüggő vörös, hólyagos és hámló kiütéssel volt borítva. A mellkas oldalfalán és az alsóvégtagokon főleg vörös, kevésbé észrevehető kiütések voltak. A bőrkárosodás a testfelület körülbelül 50 %-át borította. A beteg nem panaszkodott viszketésről.

A beteg 6 intravénás Cardioxane cseppinjekciót kapott a következő előírás szerint:

- az 1. és 2. napon 500-500 mg Cardioxane;
- a 15. és 16. napon 1000-1000 mg Cardioxane; és
- a 29. és 30. napon 1500-1500 mg Cardioxane.

A beteg 15. és 29. napon végzett vizsgálata azt mutatta, hogy a hátán lévő bőrvörösség kis mértékben csökkent. A többi bőrkárosodás változatlan maradt. Mellékhatások nem jelentkeztek.

3. példa

A vizsgált beteg – egy 37 éves nő – 16 éve szenved a betegségben, ami egy abortusz és mentális stressz után jelentkezett. A pikkelysömörös kiütések a hajas fejbőrön és a nyakon továbbterjedve a testen jelentkeztek. A beteg kvarclámpás kezelést kapott, amelynek hatása csak ideiglenes volt. Ezután 4 hónapos kórházi ápolás következett vitaminos, kalciumos és különböző krémes kezelésekkel. A hozzá közelálló személyek eltávolodása után bekövetkező stressz miatt a beteg állapota rendkívül nagy mértékben súlyosbodott, ezért a testének legnagyobb részét vörös bőrkárosodás borította. Periódikus időközönként allergiás asztmatikus bronchitis lépett fel.

Az 1. napon végzett vizsgálatkor a beteg folytonos vörös kiütéses,

pikkelysömörös bőrkárosodást mutatott, az első hasfal (a mellalatti redő), a lágyéktáj, a lágyékcsigolya, a farterületek és alsó végtagok súlyos mértékben viszkettek, és szaggatott hörgő lélegzés (aszmatikus bronchitis) jelentkezett. Az eozinofil-szám is jelentős mértékben nőtt.

A beteg a 2. példában ismertetett eljárás szerint 6 intravénás Cardioxane csepp injekciót kapott. A 15. napon végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a beteg bőrviszketése az első Cardioxane injekció után 2-3 nappal teljesen megszűnt. A has és a fartájék alsó felén lévő bőrkiütés gyakorlatilag eltűnt. A Cardioxane injekció után nem lépett fel mellékhatás – kivéve az injekció helyén jelentkező enyhe fájdalomérzetet a véna mentén.

A beteg a 30. napon végzett vizsgálata azt mutatta, hogy a bőrkiütés 80 %-a – a lumboszakrális területen és a lábakon megmaradt elszíneződést kivéve – teljesen megszűnt. A viszketés még mindig nem jelentkezett. A beteg egyidejűleg jelentkező allergikus állapotán kívül más mellékhatás nem jelentkezett.

4. példa

Ebben a kísérletben makacs pikkelysömörben szenvedő betegek klinikai vizsgálatát végeztük a dexratoxán hatékonyságának és tolerálhatóságának tanulmányozására.

A megfelelő betegek szűrés után intravénás injekcióval 500 mg Cardioxane-t kaptak két egymás utáni napon. A betegeket az első napi kezelés utáni 7. és 14. napon vizsgálatnak vetették alá. A betegek a második kezelési ciklusban – ha teljes választ mutattak – két egymás utáni napon (ebben az esetben a 15. és 16. napon) intravénás infúzióval 500 mg Cardioxane-t kaptak – ha nem teljes választ mutattak – két egymás utáni napon (ebben az esetben a 15. és 16. napon) intravénás infúzióval 1000 mg Cardioxane-t kaptak.

A betegek ugyanolyan megszakítás után (ebben az esetben a 29. és 30. napon) egy harmadik kezelési ciklusban vettek részt. Ha teljes választ



mutattak, ugyanazt az adagot kapták, mint a második ciklusban, azok a betegek pedig, akiknél nem volt válasz, kétszer 1500 mg Cardioxane-t kaptak.

Az elsődleges hatékonysági paraméter a bőrterület %-os csökkenése és a pikkelysömör rész súlyossága, amit a szabványos vizsgálattal meghatározható pikkelysömörös terület és súlyossági mutatószám (Psoriasis Area and Severity Index=PASI) mérésével határozható meg.

A kísérletben 7 beteg vett részt, és mindegyikük egy 2 hetes periódusban vett részt. A kezelés kezdetén a PASI-értékek 23,1-44,1 között voltak 31,9 átlagértékkel. A betegek legnagyobb része válaszolt a kezelésre, és csak egy beteg volt teljesen ellenálló. A harmadik kezelési ciklus végén a PASI-értékek 3,4-29,7 között voltak 11,4 átlagértékkel.

A kezelés megkezdése után 11 héttel az átlagos PASI-érték csökkenés 65 %, a legnagyobb csökkenés 88 % volt, és egy beteg ellenált. A kezelés tolerálhatósága kiváló volt, nem jelentettek súlyos mellékhatást. Ezen túlmenően a Cardioxane-nal végzett kezelés hatására a pikkelysömörrel kapcsolatos ízületi gyulladás tünetei is jobban és gyorsabban javultak mint a ciklospirin A-val végzett kezelés esetén (ezt a korábban klinikai gyakorlatban alkalmazott gyógyszeres kezelést tekintjük standard kezelésnek a jelen gyógyszer vizsgálatánál).

A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze, és grafikusán az 1. ábrán mutatjuk be.

1. táblázat

A Cardioxane-nal végzett kezelés hatása a pikkelysömörös területre és a súlyossági mutatószám (PASI)

PASI-érték és betegszám/név kezdőbetűk							
Vizitszám	1/HH	2/MR	3/MZ	4/PH	5/PZ	6/FJ	7/DJ
V1	23,1	43,6	29,8	27,0	29,1	44,1	26,6
V4	11,3	36,3	18,4	18,6	16,9	24,8	23,6
V7	7,7	23,1	11,6	13,5	9,9	20,3	23,0



V9	6,5	15,6	9,7	10,8	9,3	15,6	21,8
V10	6,5	12,3	7,1	12,0	7,8	15,6	28,5
V11	5,6	14,0	6,5	5,2	3,4	15,3	29,7

Átlagos PASI-érték a kezelés indításakor (n=7): $\xi_{\text{át}}=31,9$

Átlagos PASI-érték 7 hét után (n=7): $\xi_{\text{át}}=11,4$

Átlagos PASI-érték csökkenés (n=7): 65 %.

Az első hetes kezelés után a 7 kezelt beteg közül csak egynél diagnosztizáltak enyhe visszafordítható leukopeniát (körülbelül 3×10^9 sejt=liter, ami a WHO kritérium szerint az I. mérgezőségi osztályt jelent). Ez a neutropenia a következő hét után eltűnt, és a számok ezután normalizálódtak. Az összes többi beteg fehérsejt száma normális volt. A WHO szerinti osztályozás a következő: 0 osztály (nem mérgező, több, mint 4×10^9 leukocita=liter; és az 1. osztálytól (enyhe) a 4 osztályig (a legsúlyosabb) terjed. Hányás, orrvérzés és diarrhoea nem fordult elő.

A legújabb információk szerint az utolsó injekció után egy hónappal a legtöbb beteg még mindig könnyebb állapotban van. Három beteg nem tisztult le teljesen, de a betegség olyan enyhe formában jelentkezik, ami lehetővé teszi a hagyományos, például kenőccsel végzett kezelésüket. Ezek mindegyike korábban nagyon szenvedett a többi kezelésnek makacsul ellenálló pikkelysömörtől.

Egy másik, hosszabb időn át lefolytatott kísérletben a 3 makacs pikkelysömörben szenvedő beteg további kezelése után egy évvel az egyik beteg még mindig viszonylag bőrsérülés- és tünetmentes. Ez a korábban súlyosan makacs pikkelysömörben szenvedő beteg hagyományos bőrpuhító szerekkel kezelhető. A dexrazoxán tehát képes a makacs pikkelysömör jelentősen hosszú idejű megszüntetésére, és mellékhatása kicsi.

5. példa



A következő infúziós oldatot állítjuk elő:

A Cardioxane 36 ml-es barna üveg fiolákban szerezhető be. A fiolák mindegyike 500 mg lipofilizált dexrazoxán.HCL hatóanyagot tartalmaz. A fiolák tartalmát a hatóanyag helyreállítására 25 ml injektálásra alkalmas steril vízben oldjuk. Az anyag gyenge rázással néhány perc alatt feloldódik. A kapott oldat pH-ja körülbelül 1,6.

Infúziós használathoz az oldatot tovább kell hígítani. Az infúzióhoz előnyös a nátrium-laktát UP (0,16 M) vagy a Ringer-Lactate BP készítmény. Mindkét oldat elfogadható pH-jú infúziós folyadék.



4 fiola Cardioxane (helyreállított) továbbhígítása			
Oldat	Térfogat [ml]	pH	Összes térfogat a hígítás után [ml]
Nátrium-laktát UP (0,16 M)	500	4,66	600
	300	4,47	400
	100	3,80	200
Ringer-Lactate BP	500	3,45	600
	400	3,19	500
	300	2,85	400
	100	2,14	200

6. példa

A következő tablettakészítményt állítjuk elő:

Komponens	[mg/tabletta]
Cardioxane	100
Avicel (mikrokristályos cellulóz)	16
Keményítő	9
Hidroxi-propil-metil-cellulóz	3
Magnézium-sztearát	1
Poli(vinil-pirrolidon)	0,6
Kolloidális szilícium-dioxid	0,3

A hidroxi-propil-metil-cellulóz és poli(vinil-pirrolidon) felét és megfelelő mennyiségű vizet összekeverünk, és a keverést az oldódásig (kötőoldat) folytatjuk. Egy granulátorban összekeverünk Cardioxane-t, keményítőt és



hozzákeverjük a maradék hidroxipropilmetilcellulózt. A keverést 10 percig folytatjuk. A granuláló eljárást a kötőoldat bepermetezésével kezdjük. A terméket a permetezés és a keverés után ugyanabban a berendezésben megszárítjuk, és – ha a víztartalom 2,8-3,0 % alá esik – eltávolítjuk a berendezésből.

A granulátumot átvisszük egy 1,2 mm-es savállóacél szitával felszerelt oszcilláló granulátoron. A granulátumot keményítővel, mikrokristályos cellulózzal és kolloidális szilícium-dioxiddal 20 percig keverjük. Hozzáadjuk a magnézium-sztearátot, és összekeverjük a granulátummal. A készterméket egy 10 mm átmérőjű lyukasztóval ellátott, forgó tablettázó készülékkel, 130 mg-gal préselve állítjuk elő.

7. példa

A következő összetételű kenőcsöt állítjuk elő:

<u>Komponens</u>	<u>[g/100 g kenőcs]</u>
Cardioxane	1,5
Folyékony paraffin	10
Poli(oxi-etilén)-20-sztearil-éter	15
Propilén-glikol	5
Fehér vazelin	40
Tisztított víz	28,5

A Cardioxane-t hideg vízzel állítjuk helyre. A többi adalékanyagot 60 °C-on megolvasztjuk, és összekeverjük. Hozzáadjuk a Cardioxane-t, és kihűlésig keverjük.



8. példa

A következő összetételű krémet állítjuk elő:

<u>Komponens</u>	<u>[g/100 g krém]</u>
Cardioxane	1
Glicerín-monosztearát (Tegin M)	4
PEG-20-glicerín-monosztearát (Tagat S2)	7
Cetil-sztearil-alkohol	6
Viszkózus paraffin	7,5
Fehér vazelin	25
Glicerín 85 %	10
Magnézium-szulfát-heptahidrát	0,5
Tisztított víz	39

A glicerín-monosztearát, PEG-20-glicerín-monosztearát, cetil-sztearil-alkohol, paraffin és vazelin komponenseket 60 °C-ra melegítjük, és összekeverjük. A víz kisebb részét gyorsan felforraljuk, hozzáadjuk a magnézium-szulfátot és glicerint, és összekeverjük. A Cardioxane-t a többi vízzel helyre állítjuk, és hozzáadjuk az oldathoz. Ezután a két fázist egy emulgeátorban emulgeáljuk, és a kapott emulziót homogén krém terméké hűtjük.

9. példa

A következő összetételű gélkészítményt állítjuk elő:

<u>Komponens</u>	<u>[g/100 g gél]</u>
Cardioxane	1,2
Izopropil-alkohol	20
Glicerín 100%	2



Hidroxi-etil-cellulóz

1,8

Tisztított víz

75

A víz felét és a glicerint 50 °C-ra melegítjük, hozzáadjuk a hidroxi-etil-cellulózt, és homogén gél kialakulásáig keverjük. A Cardioxane-t a többi vízzel helyre állítjuk, és állandó keverés mellett hozzáadjuk a gélhez. A gél 25 °C-ra hűtjük, hozzáadjuk az izopropil-alkoholt, és az elegyet vákuumban homogén gél termék kialakulásáig keverjük.



Szabadalmi igénypontok

1. Az (1) szerkezeti képletű 1,2-bisz(3,5-dioxopiperazin-1-il)propán és fiziológiailag elfogadható sói d-izomerjének, a dexrazoxánnak alkalmazása pikkelysömör kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a fiziológiailag elfogadható só dexrazoxán.HCL.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszer injektálható vagy infúziós kezelésre alkalmas formában állítjuk elő.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszer egy olyan port tartalmaz, amelyet az injektálás előtt oldatban kell helyreállítani.

5. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert helyi kezelésre, bőrön át vagy bőralatti kezelésre alkalmas formában állítjuk elő.

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert kenőcs, folyadék vagy tapasz formában állítjuk elő.

7. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert szájon át való kezelésre alkalmas formában állítjuk elő.

8. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert végbélkúp formában állítjuk elő.

9. A 3. vagy 4. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert olyan egységadag formában állítjuk elő, amely körülbelül 250-750 mg, például 500 mg dexrazoxánt tartalmaz, amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik.

10. A 3. vagy 4. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert olyan egységadag formában állítjuk elő, amely körülbelül 750-1250 mg, például körülbelül 1000 mg dexrazoxánt tartalmaz, amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik.

11. A 3. vagy 4. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert



olyan egységadag formában állítjuk elő, amely körülbelül 1250-1750 mg, például körülbelül 1500 mg dexrazoxánt tartalmaz, amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert olyan helyi kezelésre alkalmas formában állítjuk elő, amely körülbelül 0,1-5 tömeg% dexrazoxánt tartalmaz amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik.

13. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert olyan helyi kezelésre alkalmas formában állítjuk elő, amely nem alkalmas szájon át vagy bőralatti kezelésre vagy injektálással vagy infúzióval megvalósított kezelésre.

14. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti alkalmazás, ahol a gyógyszert injektálható vagy infúziós kezelésre alkalmas formában állítjuk elő felnőtt részére, ahol az alkalmazást a következők szerint kell végezni:

(a) a gyógyszert infúziós kezeléssel vagy injektálással alkalmazzuk körülbelül 250-750 mg mennyiségben, amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik;

(b) a következő napon a gyógyszert infúziós kezeléssel vagy injektálással alkalmazzuk körülbelül 750-1250 mg mennyiségben, amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik és

(c) a következő napon a gyógyszert infúziós kezeléssel vagy injektálással alkalmazzuk körülbelül 1250-1750 mg mennyiségben, amely mennyiség dexrazoxán-hidrokloridra vonatkozik.

15. Gyógyszerkészítmény, amely elsősorban helyi vagy parenterális kezelésre alkalmas, és amely dexrazoxánt vagy egy fiziológiailag elfogadható sóját, valamint pikkelysömör kezelésére vagy tüneteinek enyhítésére alkalmas hatóanyagot tartalmaz kombinált készítmény formájában, amely egyidejű, külön-külön vagy egymás utáni kezelésre alkalmazható.

16. Eljárás pikkelysömör kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy a dexrazoxánt vagy fiziológiailag



elfogadható sóját fenti hatású gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

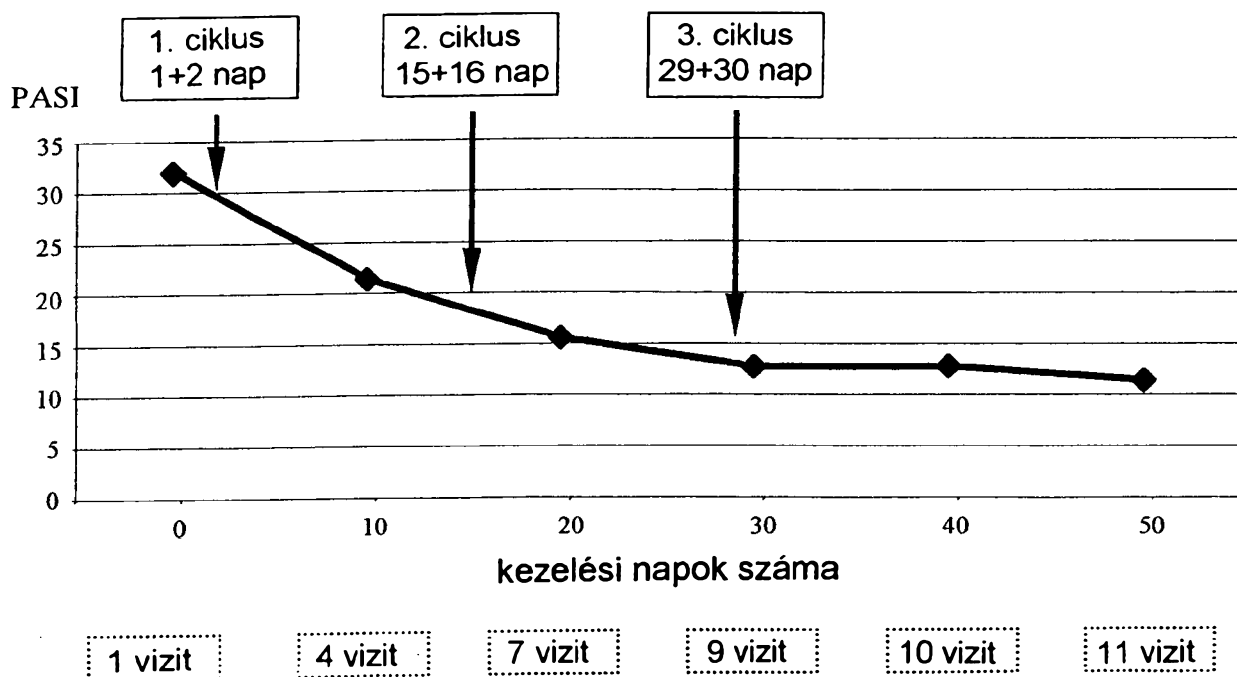
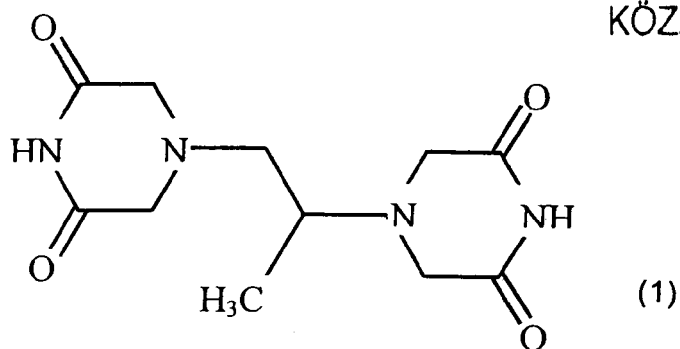
17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az előállítás során a 2-14. igénypont szerinti jellemzők közül egyet vagy többet alkalmazunk.

*16. oldal végénél
2002. 10. 22.
PK*

A meghatalmazott:

Török
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra