

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 933595 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **933595**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/70
A61K 31/19
A61K 31/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **13.02.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **13.08.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.08.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **13.02.1992 PCT/GB1992/000262**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.02.1991 GB 9103075

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Radopath Limited, 17 Bond Street, St. Helier, Jersey Channel Islands, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ayuko, Washington Odur, United Kingdom, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kinonien käyttö syövän tai AIDS:in hoidossa

Användning av kinoner vid behandling av cancer och AIDS

Kinonien käyttö syövän tai aidsin hoidossa

Esillä oleva keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, erityisesti koostumusta, joka käsittää ainakin yhden kinonin, sekä sen käyttöä sairauden, etenkin syövän ja virustartuntojen, hoidossa.

Perinteiset syöpähoidot käsittävät yleensä kirurgiaa, sädehoitoa, kemoterapiaa tai niiden jotain yhdistelmää. Vaikka nämä hoidot ovat usein tehokkaita potilaan elämän pidentämisessä tai joskus syövän parantamisessa, niillä on hyvin tunnettuja vakavia sivuvaikutuksia. Nytkin on kehitetty vaihtoehtoisia pyrkimyksiä tiettyjen syöpien hoitamiseksi. Yksi tällainen tekniikka, "immunoterapia", on suunniteltu vahvistamaan potilaan immuunijärjestelmän luontaista kykyä taistella syöpää vastaan.

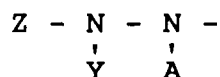
Vaikka diagnoosi- ja hoitotekniikat ovat parantuneet merkittävästi viime vuosikymmeninä, on tapahtunut hyvin vähän parannusta potilaiden eloonjäännin kokonaistiheydessä, etenkin potilaiden, joilla on kiinteitä kasvaimia, joita hoidetaan näillä perinteisillä menetelmillä. Lisäksi vaikka vaihtoehtoiset tekniikat kuten "immunoterapia" ovat lupaavia, tähän mennessä kehitetyt hoidot voivat auttaa vain rajallista lukumäärää potilaita. Ne samoin yhä osoittavat myrkyllisiä sivuvaikutuksia ja/tai niiden suoritus on mutkikasta ja kallista.

Avoimna olevassa kansainvälisessä patenttihakemuksessani nro PCT/GB91/00517, joka on julkaistu julkaisuna WO 91/15200 17. lokakuuta 1991 ja jolla on prioriteetti mm. GB-patenttihakemukseen nro 91 03075.9 nähden, joka jätettiin 13. helmikuuta 1991, kuvataan koostumusta ja vaaditaan patentoitavaksi koostumus käytettäväksi syövän tai virustartunnan hoitoon tai ennaltaehkäisyyn ihmis- ja ei-ihmiseläimissä, joka koostumus käsittää:

(a) yhden tai useamman yhdisteen, jonka yleinen kaava on:

X - P

jossa P on trinitrofenyyli ja X valitaan OH:sta, NH₂:sta, halogeenista, sulforyhmästä, karboksyyli-ryhmästä, OCH₃:sta tai substituoidusta tai ei-substituoidusta hydratsyyli-ryhmästä, jonka kaava on:



jossa A on vety tai typpi-atomin pariton elektroni, Y on vety tai orgaaninen ryhmä ja Z on orgaaninen ryhmä, tai Y ja Z muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa tyypen sisältävän heterosyklin; edellyttäen, että kun X on edellä mainitun mukainen substituoitu tai ei-substituoitu hydratsyyli-ryhmä, yhden NO₂-ryhmistä voi korvata sulforyhmä; ja

(b) kinonin, mahdollisesti antrakininonin, jossa on glykosidiryhmä, edullisesti karminihappoa (C₂₂H₂₀O₁₃).

Samoin siinä kuvataan ja vaaditaan patentoitavaksi seuraavaa, nimittäin:

(A) käytettäväksi virustartunnan terapiassa ihmiseläimissä koostumus, joka käsittää antrakiniglykosidia, mahdollisesti karminihappoa, liuotettuna vesiväliaineeseen pitoisuutena 10⁻³ - 10⁻¹⁵ moolia/litra; ja

(B) antrakiniglykosidin, mahdollisesti karminihapon, käyttö lääkkeen koostamiseksi virustartunnan ennaltaehkäisyyn tai hoitoon.

Esillä olevalla hakemuksella on samoin prioriteetti GB-patenttihakemukseen nro 91 03075.9 nähden, joka jätettiin 13. helmikuuta 1991, ja se kohdistuu siihen lähestymistapaan syöpähoidon ongelmaan, johon liittyy alhaisten pitoisuuksien helposti saatavana olevia kinoniyhdisteitä kuten karminihappoa käyttö (joko yksittäin tai yhdistelmässä). Tässä kuvattu ja patentoitavaksi vaadittu kohdeasia on hakemuksen nro 91 03075.9 alkuperäinen koh-

deasia, jota ei vaadita patentoitavaksi patenteissa, jotka myönnetään kansallisesti edellä mainitusta kansainvälisestä hakemuksesta.

5 Täten keksintö, esillä olevan hakemuksen kohde, perustuu siihen yllättävään ja uuteen havaintoon, että kinoniyhdisteet ovat tehokkaita sinänsä mm. syöpävastaisina ja virusvastaisina aineina annettuina alhaisina pitoisuuksina, oleellisesti riippumatta potilaan ruumiinpainosta. Alan tekniseen tasoon liittyvät myrkyllisyys- ja
10 kustannusongelmat eivät siten liity tähän.

Täten yhtenä näkökohtana keksintö antaa käyttöön farmaseuttisen koostumuksen, joka koostumus käsittää ainakin yhden kinonin liuotettuna tai dispergoituna nestelaimentimeen tai -kantajaan pitoisuutena noin 10^{-3} moolia/litra tai alle.
15

Vaikka sairausvastaisen, esim. kasvainvastaisen, vaikutuksen käytettäessä esillä olevassa keksinnössä alhaista pitoisuutta noin 10^{-3} moolia/litra tai alle ainakin yhtä kinonia mekanismi ei ole vielä aivan selvä tai mekanismit eivät ole vielä aivan selviä, uskon, että niihin saattaa liittyä yhden tai useamman seuraavista tuottamien:
20

(a) vapaat radikaalit, jotka voivat toimia elimistön solurakenteessa, esim. vapaiden radikaalien ja niiden tuotteiden suora sytotoksinen vaikutus;
25

(b) immuunijärjestelmän modulointi, esimerkiksi sytokiinien indusointi; ja

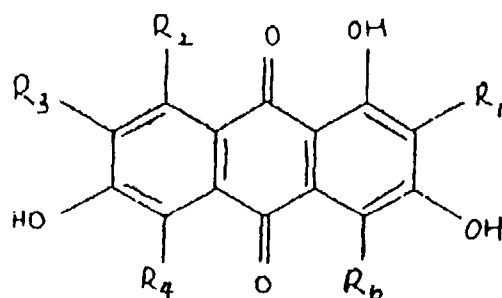
(c) vaikutus veren saantiin, esim. kasvaimen veren saantiin.

30 Keksinnön mukaisessa koostumuksessa kinoni tai ainakin yksi kinoni voi olla hapettuneessa tai pelkistetyssä muodossa ja on edullisesti:

Antrakininoniglykosidi, edullisemmin karminiinihappo.

Yhdiste, jonka kaava on:

5

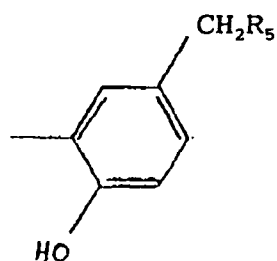


(I)

10

jossa R_1 on vety, sokeri, esim. $-C_6H_{11}O_5$, hydroksyyli,

15

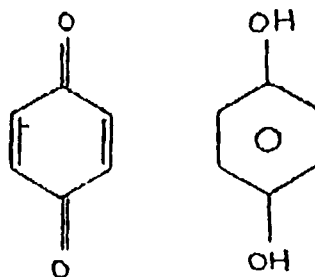


20

jossa R_5 on $-CH_2NHAc$, $-CH_2OH$, $-CH(NH_2)CO_2H$ tai $-CH_2NH_2$; R_2 on metyyli tai $-CO_2H$; R_3 on vety, $-NH_2$ tai $-SO_3X$, jossa X on H , Na tai K ; ja kumpikin R_4 ja R_6 ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat kumpikin vety tai hydroksyyli.

Kinhydroni, jonka kaava on:

25

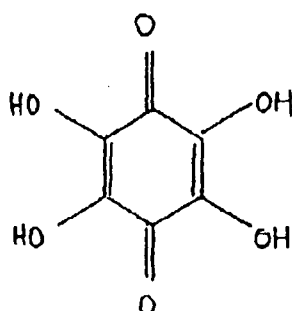


(II)

30

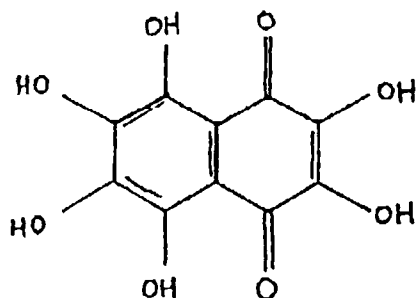
Tetrahydroksikinoni, jonka kaava on:

35



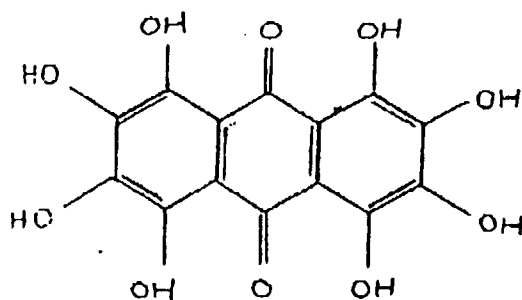
(III)

tai sen johdannainen, kuten:



(IIIa)

2,3,5,6,7,8,-heksahydroksinaftokinoni
tai

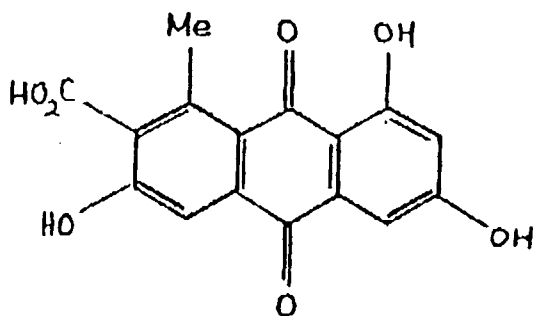


(IIIb)

1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroksiantrakinoni

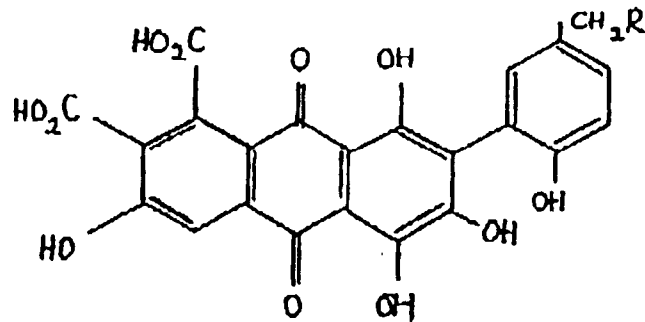
Edeltävän kaavan (I) mukaiset edulliset yhdisteet
voidaan eristää Coccoidea-hyönteisistä ja niistä voidaan
esittää seuraava yhteenveto:

Lakkaiinihappo ($C_{16}H_{12}O_8$) D, jonka kaava on:



(IV)

Muut lakkaiinihapot, joiden kaava on:



(V)

Lakkaiinihapot:

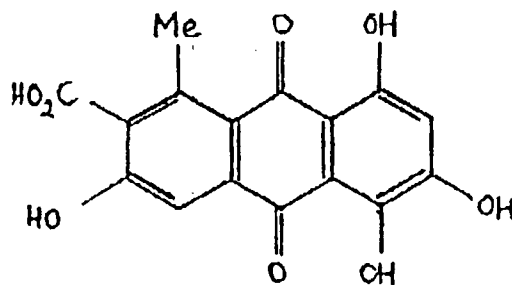
A. $R = \text{CH}_2\text{NHAc}$

B. $R = \text{CH}_2\text{OH}$

C. $R = \text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$

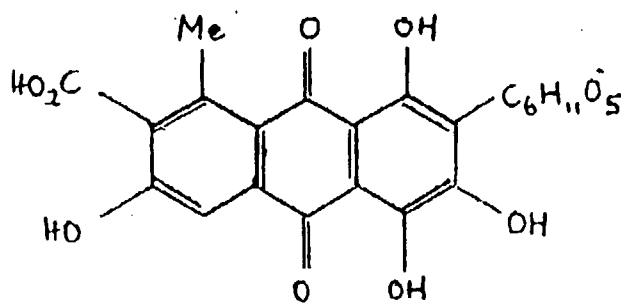
E. $R = \text{CH}_2\text{NH}_2$

Kermesiinihappo, jonka kaava on:



(VI)

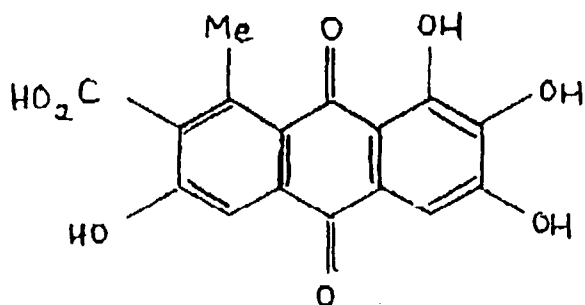
Karmiinihappo, jonka kaava on:



(VII)

Seroalboliinihappo, jonka kaava on:

5

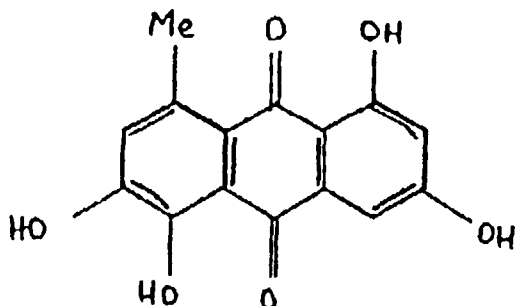


(VIII)

10

Erytrolakkiini, jonka kaava on:

15

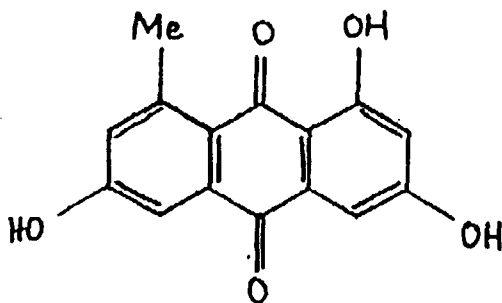


(IX)

20

Deoksierytrolakkiini, jonka kaava on:

25



(X)

Täten yleisesti keksintö käyttää polyhydroksyloituja kinoneja, jotka kykenevät redoks-renkaanmuodostukseen ja ehkä myös vaikuttamaan yhden tai useamman edellä mainitun mekanismin välityksellä, esimerkiksi käynnistämällä ja edistämällä vapaa radikaaliketjureaktiota isännän elimistössä määriteltävinä pitoisuuksina.

Edullisesti keksinnön mukainen koostumus perustuu kinoniin tai ainakin yhteen kinoniin ainoana aktiivisena

ainesosana ja edullisemmin ainakin kahteen kinoniin. Edullisesti myös aktiivisia yhdisteitä, esim. kinoneja, on läsnä ainakin suunnilleen samat määrät.

5 Erityisen edullinen koostumus on koostumus, joka käsittää karmiinihappoa, kinhydronia ja/tai tetrahydrokinonia. Tarkemmin ottaen tällainen koostumus käsittää suunnilleen samat määrät karmiinihappoa, kinhydronia ja tetrahydroksikinonia.

10 Keksinnön mukaisessa koostumuksessa aktiivisen kinoniyhdisteen tai kunkin aktiivisen kinoniyhdisteen tulisi olla läsnä alhaisena pitoisuutena, jossa vapaa radikaalireaktioita tapahtuu paremminkin kuin alkylointireaktioita. Viimemainittuja voi tapahtua aina (pitoisuuteen) 10^{-2} moolia/litra, joten keksinnön mukaisissa koostumuksissa käytetään yleensä ainakin yhtä kinonia pitoisuutena
15 noin 10^{-3} moolia/litra ja alle. Tällaisissa pitoisuuksissa aktiivinen kinoni voi (aktiiviset kinonit voivat) käynnistää endogeenisiä vapaa radikaalireaktioita eläinissä. Tällaiset reaktiot tappavat selektiivisesti soluja, jotka ovat syöpäisiä tai muuten sairaita kuten virus-
20 hyökkäyksen tai muiden mikrobien hyökkäyksen vaikutuksesta tai jopa kemiallisen hyökkäyksen esim. antioksidanttien toimesta vaikutuksesta.

Edullisesti kunkin kinonin pitoisuus on noin 10^{-3} -
25 noin 10^{-18} moolia/litra, edullisemmin noin 10^{-3} - noin 10^{-15} moolia/litra, edullisimmin noin 10^{-6} - noin 10^{-15} moolia/litra.

Keksinnön mukaisessa koostumuksessa laimennin tai kantaja voi olla mikä tahansa nestemäinen laimennin tai
30 kantaja, joka on farmaseuttisesti hyväksyttävä. Täten laimennin tai kantaja voi käsittää vettä, polyetyleeniglykolia, öljyn kuten maapähkinäöljyä tai nestemäistä parafiinia.

Edullisesti laimennin tai kantaja on kahteen tai
35 kolmeen kertaan tislattua deionisoitua vettä tai polyety-

leeniglykolia silloin, kun edellytetään hitaampaa vapautumista. Vaikka kahteen tai kolmeen kertaan tislattu deionisoitu vesi on edullinen liuotus/liettämisneste, muutkin laimentimet/kantajat kuten dimetyylisulfoksidi/vesiliuos, maapähkinäöljy, oliiviöljy, kasviöljy tai maissiöljy voivat samoin olla käyttökelpoisia.

Keksintöön kuuluu myös koostumus, joka käsittää ainakin yhden kinonin liuotettuna tai dispergoituna farmaseuttisesti hyväksyttävään nestemäiseen väliaineeseen pitoisuutena noin 10^{-3} - noin 10^{-18} moolia/litra, käytettäväksi sairauden terapiassa tai ennaltaehkäisyssä ihmis- ja ei-ihmiseläimissä.

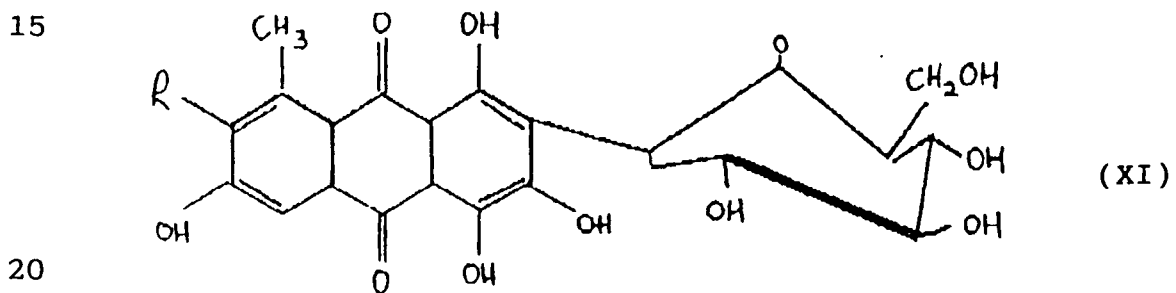
Tällainen koostumus on tässä määritellyn mukainen ja kaikkia mainittuja koostumuksia voidaan antaa suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, esim. ihonalaisesti tai lihaksensisäisesti. Tyypillisesti yhdisteitä voidaan käyttää annostusohjelmalla noin 10^{-3} moolia/kg ruumiinpainoa - noin 10^{-18} moolia/kg ruumiinpainoa, vaikka edellä mainitun mukaisesti niiden vaikutus on suurelta osin ruumiinpainosta riippumaton. Edullisesti suun kautta käytettävässä koostumuksessa kunkin kinonin pitoisuus on noin 10^{-3} - noin 10^{-6} moolia/litra. Vaihtoehtoisesti käytön tapahtuessa ruoansulatuskanavan ulkopuolista tietä kunkin kinonin pitoisuus on edullisesti alhaisempi, tyypillisesti noin 10^{-9} - 10^{-15} moolia/litra.

Keksinnön mukaiset koostumukset ovat erityisen käyttökelpoisia syövän ja virustartuntojen kuten aidsin hoidossa. Kuitenkin sitä voidaan myös käyttää bakteri- ja sienitartuntojen sekä aineenvaihdunnallisten sairauksien ja rappeutumissairauksien hoitamiseksi. Itse asiassa aina milloin esiintyy solun toimintahäiriöitä, jotka on tyypillisesti aiheuttanut antioksidanttiepätasapaino solussa, keksinnön mukaiset koostumukset voivat auttaa mainitun epätasapainon korjaamisessa. Täten mikroepätasapainon aiheuttamat makrosairaudenilmentymät saatetaan kontrolliin

ja lopulta poistetaan palauttamalla antioksidantti/oksidanttifunktioiden välinen tasapaino solutasolla.

Keksinnön mukainen koostumus voi olla farmaseuttinen tai eläinlääketieteellinen koostumus ja sitä voidaan käyttää lääkkeen valmistamiseksi ihmis- tai ei-ihmiseläinten hoitoon.

Merkittävästi karminiinihapon on todettu osoittavan syöpävastaisia vaikutuksia käytettynä yksinään alhaisina moolipitoisuuksina keksinnön mukaan. Täten keksinnön tärkeä näkökohta on karminiinihapon ja sen johdannaisten käyttö lääkkeen valmistuksessa syövän tai virustartunnan ennaltaehkäisyyn tai terapiaan. Tällaisten johdannaisten yleinen kaava on seuraava:



jossa R on COOH (eli karminiinihappo) tai jokin muu orgaaninen tai epäorgaaninen funktionaalinen ryhmä kuten NH_2 , SO_3 (K, H, Na) ja C-glykosidi on jokin sokeri. Samoin antrakinoni voi mahdollisesti olla bentsokinoni (yksi rengas) tai naftakinoni (kaksoisrengas).

Sitoutumatta tarkkaan mekanismiin arvellaan, että yhdisteet, joihin edellä viitataan, toimivat käynnistämällä vapaa radikaalimekanismin ja edistämällä sitä, jolloin ne tuottavat aktiivisia kemiallisia lajeja, jotka selektiivisesti hyökkäävät epänormaalien solurakenteiden kimppuun. Julkaisussa Cancer Research 36 (1978) 1745 - 1750 Bachur et al. kuvasivat mahdollisia vapaa radikaalimekanismeja kinonia sisältävien syöpävastaisten lääkkeiden tunnettujen biologisten vaikutusten yhteydessä. Ole-

tetaan, että nämä lääkkeet voivat muodostaa hapesta riippuvaisia vapaita radikaaleja kuten superoksidi- tai hydroksyyli- radikaaleja. Esillä olevassa keksinnössä on mahdollista, että edellä mainitut yhdisteet toimivat katalyysaattoreina redoks-renkaan uudelleenmuodostusmekanismille, joka muodostaa jatkuvasti vapaita radikaaleja kuten superoksiedeja. Vapaat radikaalit tai niiden sivutuotteet voivat selektiivisesti toimia syöpäsolujen tai virusten vaikutuksen tuhoamisessa ja samankaltaisissa tarkoituksissa. Vaihtoehtoisesti yksi tai useampi muista edellä mainituista mekanismeista voi olla oleellinen tai vallitseva.

Karmiinihappoa on käytetty laboratoriossa nukleinihappojen värjäämiseksi ja mikä on mielenkiintoista, sen vaikutuksen DNA:han inhiboivat mm. vapaa radikaalisieppaajat [Lown et al., Bioorganic Chem. 8 (1979) 17 - 24].

Tyypillinen yksikköannos keksinnön mukaista koostumusta liuoksessa tai suspensiossa on edullisesti noin 2 ml. Kuitenkin voidaan käyttää aluetta noin 2,0 - noin 5,0 ml, joka on erityisen käyttökelpoinen annettaessa koostumusta ruiskeena. Toisaalta annettaessa koostumusta suun kautta suun kautta annettuna hyväksyttävää laimenninta kuten vettä voidaan käyttää kätevästi annoksen nostamiseksi juotavalle, esimerkiksi noin 100 ml:n, tasolle.

Nämä annokset voivat ilmeisesti olla oleellisesti riippumattomia isäntäeläimen ruumiinpainosta ja tyypillisesti anto esim. ruiskeena on noin 3 kertaa viikossa, mitä jatketaan syövän tapauksessa kunnes kasvain häviää. Sitten saattaa seurata ylläpitoannos, joka otetaan suun kautta aina esimerkiksi 4 kertaa päivässä.

Keksinnön toisen ominaispiirteen mukaan oletetun vapaa radikaaliketjureaktiomekanismin tehokkuutta voidaan tehostaa antamalla rautaa tai mitä tahansa muuta siirtymämetallia, etenkin kuparia. Edelleen seuraava käyttökelpoinen katalyysaattori vapaa radikaalimekanismille on (al-

haisena pitosuutena) monityydyttymätön rasvahappo, joka on pitkäketjuinen, tyypillisesti lipidissä tavattava vapaa karboksyylihappo.

5 Yleensä karminiinihappo jne. tässä kuvatun mukaisina
 10 terapeuttisesti tehokkaina pitoisuuksina vaikuttaa stimuloivan immuunijärjestelmää. Lisäksi karminiinihappoa ja muita kinoneja voidaan käyttökelpoisesti käyttää mainittuina pitoisuuksina yhdisteen ohella, joka määritellään kansainvälisessä patenttihakemuksessa nro PCT/GB91/00517, ja joka on:

yksi tai useampi yhdiste, jonka yleinen kaava on:



15 jossa P on trinitrofenyyli ja X valitaan OH:sta, NH₂:sta, halogeenista, sulforyhmästä, karboksyyli-ryhmästä, OCH₃:sta tai substituoidusta tai ei-substituoidusta hydratsyyli-ryhmästä, jonka kaava on:



jossa A on vety tai typpi-atomin pariton elektroni, Y on vety tai orgaaninen ryhmä ja Z on orgaaninen ryhmä, tai Y ja Z muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa ty-
 25 pen sisältävän heterosyklin; edellyttäen, että kun X on edellä kuvatun mukainen substituoitu tai ei-substituoitu hydratsyyli-ryhmä, yhden NO₂-ryhmistä voi korvata sulforyhmä, kukin pitoisuutena noin 10⁻³ moolia/litra tai alle.

30 Keksinnön mukaisia koostumuksia ja niiden käyttöä kuvataan nyt vain havainnollistamistarkoituksessa viitaten seuraaviin spesifisiin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

Aidsin hoidossa käytettäväksi valmistettiin seuraavan kokoomuksen mukainen koostumus:

karmiinihappoa

5 kahteen kertaan tislattua, deionisoitua vettä
tasapaino pitoisuuden 10^{-6} moolia/litra saamiseksi.

Esimerkki 2

Yhdessä pilottitutkimuksessa 37 vuoden ikäinen mies
diagnosoitiin HIV-positiiviseksi tavanomaisella ELISA-
10 testillä. Ensi kertaa tutkittaessa marraskuussa 1990 potilaalla oli suun sienitautia, hyvin vakava vasemman kasvohermon herpes-vyöruusu, johon liittyi vasemman silmäkuopan alue, kovat molemminpuoliset kaulan imusolmukkeet sekä laajentuneet maksa ja perna. Sen jälkeen potilasta hoidettiin karmiinihapolla esimerkin 1 mukaisessa koostumuksessa
15 ihonalaisten ruiskeiden välityksellä. Viiden päivän ajan potilas sai yhden 1,0 ml:n ruiskeen päivässä. Kuuden päivän kuluttua toistettiin samanlainen viiden päivän ohjelma (yksi ruiske päivässä 5 päivän ajan). 4. ohjelman (20
20 ruisketta) jälkeen potilaan yleistila oli hyvä, hän ei enää ollut aneeminen ja suun sienitauti, (turvonneet) kaulan imusolmukkeet ja herpes-vyöruusutartunta olivat poistuneet. Perna ja maksa olivat normaalit ja potilas oli lihonut. Merkittävästi potilaan valkoisten verisolujen
25 määrä (WBC) oli kohonnut 2 000 solusta/mm³ 12 400 soluun/mm³ vastaavan nousun hemoglobiinissa (Hb) ollessa 11,8:sta 14,7 grammaan/dl.

Esimerkki 3

Syövän hoidossa käytettäväksi valmistettiin seuraavan kokoomuksen mukainen koostumus:

karmiinihappo

kolmeen kertaan tislattu, deionisoitu vesi
tasapaino pitoisuuden 10^{-15} moolia/litra saamiseksi.

Esimerkki 4

Hiiren P388-imusolusyöpäsoluja kasvatettiin BDFI-hiiressä. Yksi 5 ml:n ruiske esimerkin 3 mukaista koostumusta annettiin ihonalaisesti. Hiiri oli edelleen elossa
5 6 kuukauden kuluttua.

Esimerkki 5

AB, 36 vuoden ikäinen kotirouva, oli terve elokuuhun 1991, jolloin hän huomasi suurentuneen imusolmukkeen niskassaan liittyvine vatsansisäisine massoineen. Kliininen määrittäminen
10 tuona ajankohtana vahvisti yleisen imusolmukkeiden suurenemisen ja laajentuneen pernan ja maksan. Perna ja maksa olivat 8 cm ja vastaavasti 4 cm kylkiluun reunan alapuolella. Histologiset ja CT-pyyhkäisyarviot vahvistivat
15 diagnoosiksi alhaisen asteen imukudoskasvaimen, joka koski imusolmukkeita, pernaa, maksaa ja luidyntä. Hän kieltäytyi lievittävästä kemoterapiasta. Hänelle annettiin sitten lääkityksenä karmiinihapon, kinhydronin ja tetrahydroksikinonin yhdistelmää. Koostumuk-
20 sessa kyseisiä kolmea lääkettä sekoitettiin samoissa suhteissa steriiliin, tislattuun ja deionisoituun veteen pitoisuutena 10^{-6} M. Hän sai 2 ml tätä koostumusta ihonalaisina ruiskeina
puhdasta steriiliä lasiruiskua käyttäen päivinä 1, 3, 5 ja 7. Sitten hänelle annettiin lääkityk-
25 seksi suun kautta ylläpitoterapiana samaa koostumusta 3 kuukauden ajan. Oraalisessa terapiassa hän otti 100 ml edeltävää koostumusta 4 kertaa päivässä tyhjään vatsaan. Hän reagoi välittömästi ja 3. hoitokuukauden lopussa hän oli
kliinisesti täysin toipunut. Hänen terveydentilansa oli edelleen hyvä tämän raportin kirjoittamisajankohtana
30 (helmikuu 1992).

Esimerkki 6

GJ:lle, joka oli 65 vuoden ikäinen nainen, jolla oli etenevä, etäispesäkkeitä muodostava pahanlaatuinen melanooma, joka koski oikean yläleuan ja seulaluun loke-
35 rostoa ja käsitti monia ihovaurioita, aloitettiin edeltä-

vän esimerkin 5 mukainen lääkitys 22. joulukuuta 1991 sen jälkeen, kun hän oli jättänyt reagoimatta sekä sädehoitoon että kemoterapiaan. Ajankohtana, jona tämä raportti koottiin, 6 viikon kuluttua hoidon alkamisesta hän osoittaa huomattavaa vastetta hoitoon. Kaikki ääreisalueiden monet ihovauriot ovat täysin kadonneet (suurin 4,5 x 4,5 cm) ja lokerostosairaudessa on tapahtumassa nekroosi ja paraneminen. Turvotus ja punoitus ovat täysin hävinneet. Hän edistyy jatkuvasti tasaisesti.

10 **Esimerkki 7**

RB:llä, 46 vuotiaalla naisella, jolla oli vaiheen 4 etäispesäkkeitä muodostava kohdunkaulasyöpä, oli laajalle levinnyt lantionalueen sairaus, joka koski vasenta munuaista, ja sekundaarikertymiä lannenikamissa. Hänelle alettiin antamaan samaa lääkitystä kuin esimerkissä 5 22. joulukuuta 1991. Kun hänet arvioitiin uudelleen 6 viikon kuluttua hoidon käynnistämisestä, hänet todettiin vapaaksi kaikista kivuista ja kohdunkaulan kasvain oli pienentynyt puoleen. Hän paranee edelleen tasaisesti.

20 **Esimerkki 8**

VW:ltä, joka on 27 vuoden ikäinen nainen, diagnosoitiin 1989 aids, joka vahvistettiin tavanomaisella ELISA-testillä. Hänellä oli 10. lokakuuta 1991 sitkeä kuume, krooninen ripuli, paha yskä, vakava suun sienitauti ja hän oli laihtunut vakavasti. Kliinisisessä arvioinnissa paljastui hyvin sairas potilas, joka oli vakavasti aneeminen ja jonka imusolmukkeet olivat yleisesti suurenneet. Hän oli riutunut ja hänellä oli vakava suun sienitauti, johon liittyi verta vuotavia haavoja kaikkialla hänen suussaan. Verikoe tuona ajankohtana vahvisti anemian, Hb 6,5 g% (normaali alue 14,5 - 17,50 g%), alhaisen veren valkosolumäärän (WBC) 2 900 (normaali alue 4 500 - 5 800/mm³). Hänelle käynnistettiin sama lääkitys kuin esimerkissä 5 12. lokakuuta 1991. Kun hänet tarkastettiin uudelleen 8 viikkoa myöhemmin, kaikki hänen oireensa oli-

5 vat kadonneet ja hän oli lihonut. Hän oli lievästi aneeminen, mutta hänen imusolmukkeensa eivät olleet suurentuneet eikä hänellä ollut suun sienitautia. Hänen Hb:nsä oli 13,2 g% ja WBC-luku oli 4 800/mm³. Hän jatkaa tasaista paranemista.

10 Vaikka keksintöä on kuvattu osittain viitaten erilaisiin edullisiin suoritusmuotoihin, alan ammattilaiset huomannevat, että erilaisia modifikaatioita, korvauksia, poisjättöjä ja muutoksia voidaan tehdä poikkeamatta keksinnön sellaisena kuin se seuraavissa patenttivaatimuksissa määritellään hengestä ja kattavuudesta.

Patenttivaatimukset:

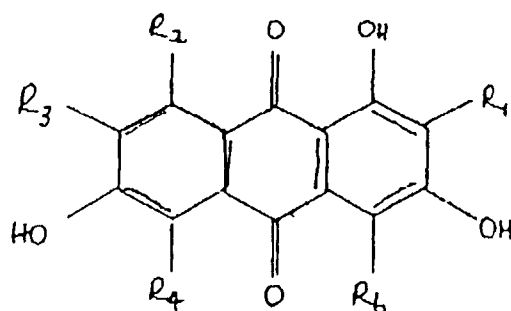
1. Farmaseuttinen koostumus, joka koostumus on
5 tunnettu siitä, että se käsittää ainakin yhden
kinonin liuotettuna tai dispergoituna nestemäiseen lai-
mentimeen tai kantajaan pitoisuutena noin 10^{-3} moolia/lit-
ra tai alle.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus,
10 tunnettu siitä, että kinoni tai ainakin yksi ki-
noni on:

antrakinoniglykosidi;

yhdiste, jonka kaava on:

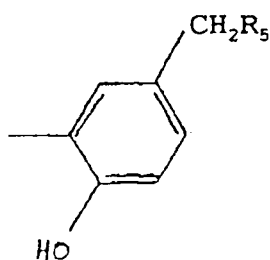
15



20

jossa R_1 on vety, sokeri, esim. $-C_6H_{11}O_5$, hydroksyyli,

25



30 jossa R_5 on $-CH_2NHAc$, $-CH_2OH$, $-CH(NH_2)CO_2H$ tai $-CH_2NH_2$; R_2 on
metyyli tai $-CO_2H$, R_3 on vety, $-CO_2H$, $-NH_2$ tai $-SO_3X$, jossa
X on H, Na tai K; ja kumpikin R_4 ja R_6 ovat samanlaiset tai
erilaiset ja ovat kumpikin vety tai hydroksyyli.

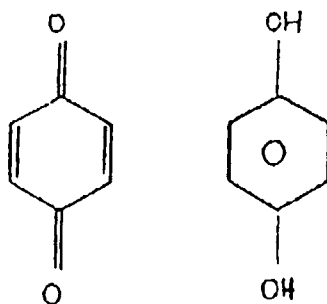
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että kinoni tai ainakin yksi kinoni on:

karmiinihappo;

5 lakkaiinihappo A, B, C, D tai E, kermesiinihappo, seroalboliinihappo, erytrolakkiini tai deoksierytrolakkiini;

kinhydroni, jonka kaava on:

10

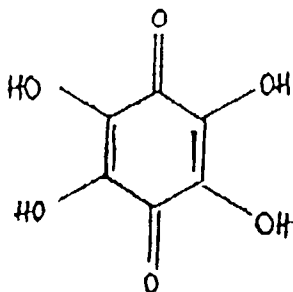


15

tai

tetrahydroksikinoni, jonka kaava on:

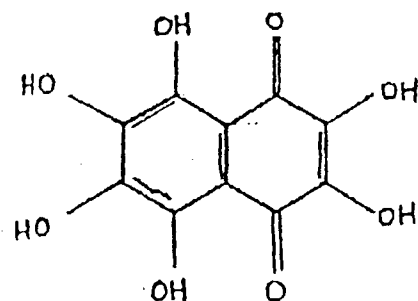
20



25

tai sen johdannainen kuten:

30

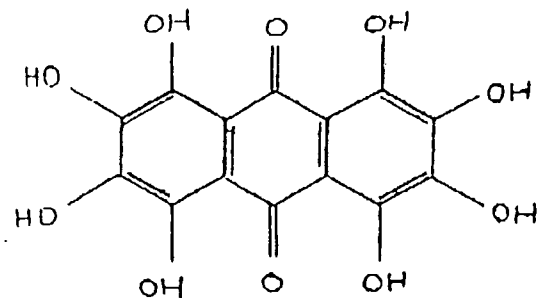


(IIIa)

35

2,3,5,6,7,8-heksahydroksinaftokinoni tai

5



(IIIb)

10

1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroksiantrakinoni

4. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että siinä on ainakin kaksi kinonia.

15

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kinoneja on läsnä ainakin suunnilleen samat määrät.

20

6. Patenttivaatimuksen 4 tai patenttivaatimuksen 5 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää karmiinihappoa, kinhydronia ja/tai tetrahydroksikinonia, jolloin edullinen on koostumus, joka käsittää suunnilleen samat määrät karmiinihappoa, kinhydronia ja tetrahydroksikinonia.

25

7. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kunkin kinonin pitoisuus on noin 10^{-3} - noin 10^{-18} moolia/litra, edullisesti noin 10^{-6} - noin 10^{-15} moolia/litra.

30

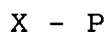
8. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että laimennin tai kantaja käsittää vettä, polyetyleeniglykolia, öljyn kuten maapähkinäöljyä, tai nestemäistä parafiinia, edullisesti kahteen tai kolmeen kertaan tislattua deionisoitua vettä.

9. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se on yksikköan-

nostusmuodossa ja käsittää noin 2 ml - noin 5 ml, edullisesti noin 2 ml, koostumusta.

10. Jonkin edeltävän patenttivaatimuksen mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää:

5 yhtä tai useampaa yhdistettä, jonka yleinen kaava on:



10 jossa P on trinitrofenyyli ja X valitaan OH:sta, NH₂:sta, halogeenista, sulforyhmästä, karboksyyli-ryhmästä, OCH₃:sta tai substituoidusta tai ei-substituoidusta hydratsyyli-ryhmästä, jonka kaava on:



jossa A on vety tai typpi-atomin pariton elektroni, Y on vety tai orgaaninen ryhmä ja Z on orgaaninen ryhmä, tai Y ja Z muodostavat yhdessä viereisen typpi-atomin kanssa tyypen sisältävän heterosyklin; edellyttäen, että kun X on edellä kuvatun mukainen substituoitu tai ei-substituoitu hydratsyyli-ryhmä, yhden NO₂-ryhmistä voi korvata sulfo-ryhmä, kutakin pitoisuutena noin 10⁻³ moolia/litra tai alle.

25

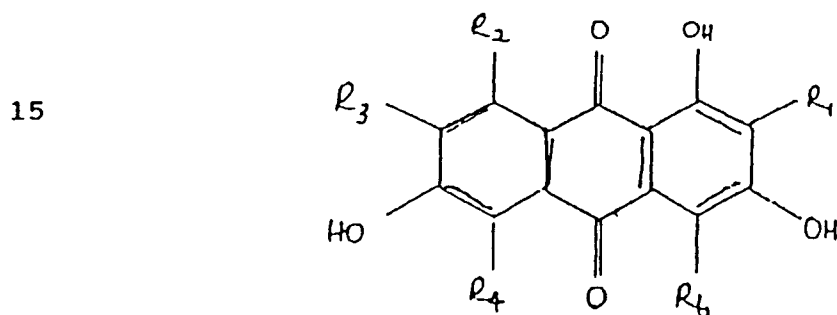
Patentkrav:

1. En farmaceutisk sammansättning, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den omfattar åtminstone en i ett
5 flytande lösningsmedel eller en flytande bärarsubstans
löst eller dispergerad kinon i en koncentration av 10^{-3}
mol/liter eller lägre.

2. En sammansättning enligt patentkrav 1, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att kinonen eller åtminstone en
10 kinon är:

antrakinonglykosid;

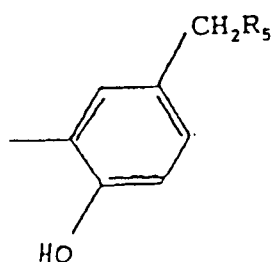
en förening med formeln:



20

där R_1 är väte, en sockerart, t.ex. $-C_6H_{11}O_5$, hydroxyl,

25



30 där R_5 är $-CH_2NHAc$, $-CH_2OH$, $-CH(NH_2)CO_2H$ eller $-CH_2NH_2$; R_2 är
metyl eller $-CO_2H$, R_3 är väte, $-CO_2H$, $-NH_2$ eller $-SO_3X$, där
 X är H, Na eller K; och R_4 och R_6 är vardera lika eller
olika och är båda väte eller hydroxyl.

3. En sammansättning enligt patentkrav 2, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att kinonen eller åtminstone en
35 kinon är:

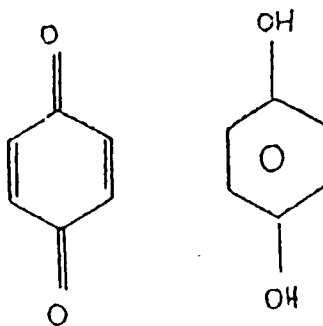
karminsyra;

lackainsyra A, B, C, D eller E, kermesinsyra, sero-
albolinsyra, erytrolackin eller deoxierytrolackin;

kinhydron, med formeln:

5

10

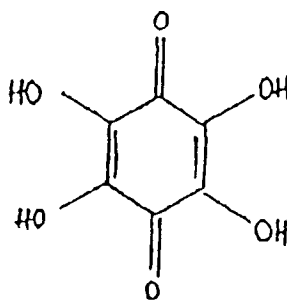


eller

15

tetrahydroxikinon, med formeln:

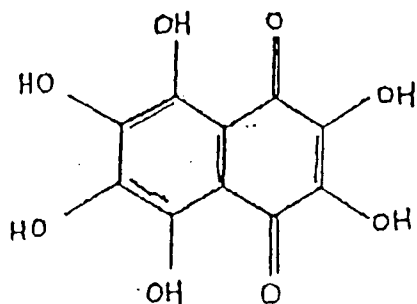
20



25

eller ett derivat därav såsom:

30

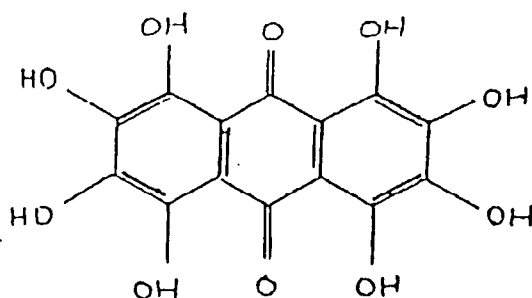


(IIIa)

2,3,5,6,7,8-hexahydroxinaftokinon eller

35

5



(IIIb)

1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroxiantrakinon

10 4. En sammansättning enligt något av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att där ingår minst två kinoner.

5. En sammansättning enligt patentkrav 4, k ä n -
n e t e c k n a d därav, att åtminstone ungefär lika sto-
15 ra mängder kinoner är närvarande.

6. En sammansättning enligt patentkrav 4 eller pa-
tentkrav 5, k ä n n e t e c k n a d därav, att den om-
fattar karminsyra, kinhydron och/eller tetrahydroxikinon,
varvid en sammansättning är fördelaktig som omfattar unge-
20 fär samma mängder karminsyra, kinhydron och tetrahydroxi-
kinon.

7. En sammansättning enligt något av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att halten av
varje kinon är ca 10^{-3} - ca 10^{-18} mol/liter, fördelaktigt ca
25 10^{-6} - ca 10^{-15} mol/liter.

8. En sammansättning enligt något av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att lösnings-
medlet eller bärarsubstansen omfattar vatten, polyetengly-
kol, en olja såsom jordnötsolja, eller vätskeformig paraf-
30 fin, fördelaktigt två eller tre gånger destillerat dejoni-
serat vatten.

9. En sammansättning enligt något av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att den före-
ligger i form av enhetsdos och omfattar en sammansättning
35 av ca 2 ml - ca 5 ml, fördelaktigt ca 2 ml.

10. En sammansättning enligt något av ovanstående patentkrav, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller:

en eller flera föreningar med den allmänna formeln:

5



10 där P är trinitrofenyl och X väljs bland OH, NH₂, halogen, sulfogrupp, karboxylgrupp, OCH₃ eller en substituerad eller icke-substituerad hydrazylgrupp vars formel är:



15

20 där A är väte eller en udda elektron i en kväveatom, Y är väte eller en organisk grupp och Z är en organisk grupp, eller Y och Z bildar tillsammans med den intilliggande kväveatomen en kväveinnehållande heterocyklisk grupp; under förutsättning att när X är en ovan beskriven substituerad eller icke-substituerad hydrazylgrupp, så kan en av NO₂-grupperna ersättas av en sulfogrupp, vardera i en kon-
25 centration av ca 10⁻³ mol/liter eller mindre.



Missing part

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
933595	A61K31/70
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	JP 56043210 (A61K31/19)	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
27.11.97	[Signature]	