



(10) **DE 20 2024 104 792 U1** 2024.10.17

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2024 104 792.3**
(22) Anmeldetag: **24.08.2024**
(47) Eintragungstag: **05.09.2024**
(45) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **17.10.2024**

(51) Int Cl.: **A61K 31/704** (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Baraskar, Gouri Suryakant, Amravati, Maharashtra, IN; Burange, Adnya Prashant, Amravati, Maharashtra, IN; Burange, Prashant Jaydeorao, Amravati, Maharashtra, IN; Chaudhary, Pankaj Haribhau, Dr., Amravati, Maharashtra, IN; Hunge, Sudhir Sharadrao, Dr., Chandrapur, Maharashtra, IN; Raju, Senthil Kumar, Dr., Namakkal, Tamil Nadu, IN; Sengottuvelu, Singaravel, Erode, Tamil Nadu, IN; Seven Hills College of Pharmacy, Tirupati, Andhra Pradesh, IN; Shewate, Varsha Tekdas, Chandrapur, Maharashtra, IN; Shyamala, Jegannathan Kannan, Chengalpattu, Tamil Nadu, IN; Thejomoorthy, Karavadi, Dr., Prakasam, Andhra Pradesh, IN

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:
**LIPPERT STACHOW Patentanwälte
Rechtsanwälte Partnerschaft mbB, 46117
Oberhausen, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

(54) Bezeichnung: **Indolderivat-Formulierung für gezielte krebsbekämpfende Wirkung von Chemotherapeutika**

(57) Hauptanspruch: Eine pharmazeutische Formulierung, umfassend:

- 10-20 Gew.-% Indol-3-carboxaldehyd ;
- 15-25 Gew.-% Polyethylenglykol (PEG 4000) ;
- 20-30 Gew.-% Phosphatidylcholin ;
- 30-40 Gew.-% Doxorubicin ;
- 5-10 Gew.-% Cholesterin.

Krebszelllinie	Behandlung	Konzentration (µg/mL)	Zelllebensfähigkeit (%)	Hemmung (%)	Synergistischer Index
A549 (Lungenkrebs)	Doxorubicin allein	10	45	55	-
	Indol-3-Carboxaldehyd allein	10	60	40	-
	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	20	80	1.45
	Formulierung (Dox + Indol)	15 (7.5+7.5)	10	90	1.63
	Formulierung (Dox + Indol)	20 (10+10)	5	95	1.72
MCF-7 (Brustkrebs)	Doxorubicin allein	10	50	50	-
	Indol-3-Carboxaldehyd allein	10	65	35	-
	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	25	75	1.50
	Formulierung (Dox + Indol)	15 (7.5+7.5)	12	88	1.76
	Formulierung (Dox + Indol)	20 (10+10)	8	92	1.84
HeLa (Gebärmutterhalskrebs)	Doxorubicin allein	10	40	60	-
	Indol-3-carboxaldehyd allein	10	55	45	-
	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	18	82	1.47
	Formulierung (Dox + Indol)	15 (7.5+7.5)	9	91	1.61
	Formulierung (Dox + Indol)	20 (10+10)	6	94	1.72

Beschreibung

Gebiet der Erfindung:

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, insbesondere Formulierungen, die Indolderivate enthalten, die die gezielte Antikrebswirkung von Chemotherapeutika verstärken. Diese Formulierungen sollen die Wirksamkeit und Selektivität der Chemotherapie erhöhen, indem unerwünschte Wirkungen minimiert und die systemische Toxizität verringert werden.

Hintergrund der Erfindung:

[0002] Chemotherapeutika werden häufig zur Behandlung verschiedener Krebsarten eingesetzt. Die unspezifische Natur vieler Chemotherapeutika führt jedoch häufig zu erheblichen Nebenwirkungen, was ihr therapeutisches Potenzial einschränkt. Jüngste Fortschritte in der zielgerichteten Therapie konzentrieren sich darauf, die Selektivität dieser Mittel gegenüber Krebszellen zu erhöhen und gleichzeitig gesundes Gewebe zu schonen. Indolderivate haben aufgrund ihrer einzigartigen biochemischen Eigenschaften und ihrer Fähigkeit, mit spezifischen zellulären Zielen zu interagieren, die an der Krebsentwicklung beteiligt sind, ein vielversprechendes Potenzial zur Verbesserung der Selektivität von Chemotherapeutika gezeigt.

[0003] Trotz erheblicher Fortschritte in der Medizinwissenschaft und -technologie ist Krebs nach wie vor eine der Krankheiten, die am schwierigsten zu behandeln sind. Konventionelle Krebsbehandlungen wie Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie bilden seit Jahrzehnten die Eckpfeiler der Krebsbehandlung. Unter ihnen spielt die Chemotherapie eine entscheidende Rolle, insbesondere in Fällen, in denen der Krebs metastasiert ist oder nicht operativ entfernt werden kann. Bei der Chemotherapie werden Medikamente eingesetzt, die sich schnell teilende Zellen abtöten, ein charakteristisches Merkmal von Krebs. Aufgrund der unselektiven Natur von Chemotherapeutika greifen sie jedoch auch gesunde, sich schnell teilende Zellen an, was zu schweren Nebenwirkungen wie Haarausfall, Magen-Darm-Beschwerden, Immunsuppression und Organtoxizität führt. Diese Nebenwirkungen begrenzen die Dosierung und Dauer der Chemotherapie erheblich und beeinträchtigen häufig ihre Wirksamkeit.

[0004] Um diese Probleme anzugehen, konzentriert sich die Forschung zunehmend auf die Entwicklung gezielter Therapien, die Krebszellen gezielt angreifen und gesundes Gewebe schonen können. Ein solcher Ansatz umfasst die Verwendung liposomaler Arzneimittelverabreichungssysteme. Liposomen sind kugelförmige Vesikel aus Phospholipid-Doppel-

schichten, die Arzneimittel einkapseln und so ihre Löslichkeit, Stabilität und Bioverfügbarkeit verbessern können. Liposomale Formulierungen haben sich als vielversprechend erwiesen, um die Abgabe von Chemotherapeutika an Tumorstellen zu verbessern, die systemische Toxizität zu verringern und die Therapieergebnisse zu verbessern. Doxorubicin, ein weit verbreitetes Chemotherapeutikum, wurde erfolgreich in liposomale Formulierungen eingearbeitet, was zu Produkten wie Doxil® führte, das zur Behandlung verschiedener Krebsarten zugelassen ist. Doxil® hat im Vergleich zu herkömmlichem Doxorubicin eine geringere Kardiotoxizität gezeigt, ist jedoch nicht ohne Einschränkungen. Die Formulierung kann immer noch Nebenwirkungen verursachen, einschließlich palmar-plantarer Erythrodysesthesie (PPE), und ihre Wirksamkeit kann durch die Entwicklung einer Multiresistenz (MDR) in Krebszellen beeinträchtigt werden.

[0005] Eine der größten Herausforderungen bei der Chemotherapie von Krebserkrankungen ist die Multidrug-Resistenz (MDR). Sie entsteht, wenn Krebszellen Mechanismen entwickeln, um den zytotoxischen Effekten von Chemotherapeutika zu entgehen. Zu diesen Mechanismen gehört die Überexpression von Effluxpumpen wie P-Glykoprotein (P-gp), die Medikamente aktiv aus den Zellen ausstoßen, wodurch die intrazelluläre Medikamentenkonzentration sinkt und die Behandlung wirkungslos wird. Das Auftreten von MDR in Tumoren führt häufig zum Versagen der Behandlung, sodass neue Strategien entwickelt werden müssen, um dieses Hindernis zu überwinden.

[0006] Ein weiterer Ansatz zur Steigerung der Wirksamkeit von Chemotherapeutika ist die Verwendung von Adjuvantien, also Verbindungen, die die Wirkung der Chemotherapie verstärken können. Unter den verschiedenen untersuchten Adjuvantien haben Indolderivate aufgrund ihrer Fähigkeit, wichtige Signalwege zu modulieren, die an der Krebsentwicklung beteiligt sind, Aufmerksamkeit erregt. Indolderivate wie Indol-3-carboxaldehyd und Indol-3-essigsäure sind natürlich vorkommende Verbindungen, die in Kreuzblütlern vorkommen. Diese Verbindungen haben nachweislich krebshemmende Eigenschaften, indem sie Apoptose auslösen, die Zellproliferation hemmen und Immunreaktionen modulieren. Die klinische Anwendung von Indolderivaten als eigenständige Krebsmittel ist jedoch aufgrund ihrer schlechten Bioverfügbarkeit und ihres schnellen Stoffwechsels im Körper eingeschränkt.

[0007] Um das therapeutische Potenzial von Indolderivaten zu verbessern, haben Forscher ihre Kombination mit herkömmlichen Chemotherapeutika untersucht. Die Begründung für diesen Ansatz ist, dass Indolderivate Krebszellen für Chemotherapie sensibilisieren und dadurch die zytotoxischen Wir-

kungen der Medikamente verstärken können. Studien haben gezeigt, dass Indol-3-carboxaldehyd die Wirksamkeit von Doxorubicin in vitro steigern kann, indem es den NF- κ B- Signalweg hemmt, der in chemoresistenten Krebszellen häufig hochreguliert ist. Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse wurde die klinische Umsetzung von Indolderivaten als Adjuvantien in der Chemotherapie durch mehrere Herausforderungen behindert. Dazu gehören die Schwierigkeit, wirksame Konzentrationen des Indolderivats am Tumor zu erreichen, das Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen und das Fehlen eines optimierten Verabreichungssystems, das eine gezielte und anhaltende Freisetzung sowohl des Indolderivats als auch des Chemotherapeutikums gewährleisten kann.

[0008] Angesichts der Einschränkungen der bestehenden Lösungen besteht ein klarer Bedarf an Formulierungen, die diese Herausforderungen überwinden und wirksamere und sicherere Krebsbehandlungen ermöglichen. Die Entwicklung solcher Formulierungen erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der Fortschritte in den Bereichen Arzneimittelverabreichungssysteme, Pharmakologie und Krebsbiologie kombiniert.

[0009] Es wurden mehrere Strategien entwickelt, um die Wirksamkeit und Selektivität von Chemotherapeutika zu verbessern. Dazu gehören die Verwendung liposomaler Arzneimittelträgersysteme, die Einbindung von Adjuvantien wie Indolderivaten und die Entwicklung gezielter Therapien. Diese Ansätze sind zwar vielversprechend, haben aber alle ihre Nachteile.

[0010] Liposomale Arzneimittelverabreichungssysteme, wie sie in Doxil® verwendet werden, haben den therapeutischen Index von Chemotherapeutika verbessert, indem sie die Arzneimittelabgabe an Tumorstellen verbessert und die systemische Toxizität verringert haben. Liposomale Formulierungen sind jedoch nicht immun gegen die Entwicklung einer Multiresistenz (MDR) in Krebszellen. Die Überexpression von Effluxpumpen wie P-Glykoprotein (P-gp) in Krebszellen kann die intrazelluläre Ansammlung von in Liposomen gekapselten Arzneimitteln verringern und so zu einem Behandlungsversagen führen. Darüber hinaus können liposomale Formulierungen immer noch Nebenwirkungen wie palmarplantare Erythrodysästhesie (PPE) verursachen, und ihre Wirksamkeit kann durch die heterogene Natur von Tumoren beeinträchtigt werden, die die Penetration und Verteilung der Liposomen innerhalb der Tumormasse einschränken kann.

[0011] Die Verwendung von Indolderivaten als Adjuvantien in der Chemotherapie wurde als Mittel zur Überwindung von MDR und zur Verbesserung der Wirksamkeit von Chemotherapeutika untersucht. Es

wurde gezeigt, dass Indolderivate wie Indol-3-Carboxaldehyd wichtige Signalwege modulieren, die an der Krebsentwicklung beteiligt sind, und Krebszellen für die Chemotherapie sensibilisieren. Die klinische Anwendung von Indolderivaten wurde jedoch durch ihre schlechte Bioverfügbarkeit, ihren schnellen Stoffwechsel und ihr Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen eingeschränkt. Das Erreichen wirksamer Konzentrationen des Indolderivats am Tumorort bleibt eine erhebliche Herausforderung, und das Fehlen eines optimierten Verabreichungssystems hat ihre Umsetzung in die klinische Praxis behindert.

[0012] Zielgerichtete Therapien, bei denen Medikamente eingesetzt werden, die sich gezielt gegen molekulare Signalwege richten, die an der Krebsentstehung beteiligt sind, haben die Krebsbehandlung in den letzten Jahren revolutioniert. Diese Therapien, wie monoklonale Antikörper und niedermolekulare Inhibitoren, bieten das Potenzial für selektivere und wirksamere Behandlungen mit weniger Nebenwirkungen. Zielgerichtete Therapien haben jedoch ihre Grenzen. Die Entwicklung einer Resistenz gegen zielgerichtete Therapien, entweder durch Mutationen im Zielprotein oder die Aktivierung alternativer Signalwege, stellt eine erhebliche Herausforderung dar. Darüber hinaus sind zielgerichtete Therapien aufgrund ihrer hohen Kosten nur begrenzt zugänglich und die Identifizierung geeigneter Zielmoleküle bleibt ein komplexer und zeitaufwändiger Prozess.

Zusammenfassung der Erfindung:

[0013] Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung, die ein Indolderivat enthält, das die gezielte Antikrebswirkung von Chemotherapeutika verstärkt. Diese Formulierung ist für die Verabreichung in Kombination mit herkömmlichen Chemotherapeutika vorgesehen, wodurch deren Wirksamkeit erhöht und die damit verbundenen Nebenwirkungen verringert werden.

[0014] In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Formulierung mehrere Hauptbestandteile. Indol-3-Carboxaldehyd, ein Indol-Derivat, macht 10-20 Gewichtsprozent der Gesamtformulierung aus. Diese Verbindung wurde aufgrund ihrer Fähigkeit ausgewählt, selektiv Apoptose in Krebszellen auszulösen, indem sie wichtige Signalwege moduliert, die an Zelltod und -überleben beteiligt sind. Polyethylenglykol (PEG 4000) ist in der Formulierung mit 15-25 Gewichtsprozent enthalten. PEG 4000 fungiert als Lösungsvermittler, verbessert die Bioverfügbarkeit des Indol-Derivats und erleichtert dessen Verteilung innerhalb der Tumormikroumgebung.

[0015] Darüber hinaus enthält die Formulierung liposomenbildende Phospholipide wie Phosphatidylcholin, die 20-30 % des Gewichts ausmachen. Phosphatidylcholin ist entscheidend für die Bildung von

Liposomen, die sowohl die Chemotherapeutika als auch das Indol einkapseln. Derivat, wodurch ihre gezielte Abgabe an die Krebszellen sichergestellt wird. Das Chemotherapeutikum Doxorubicin ist in einer Gewichtsmenge von 30-40 % in die Formulierung eingearbeitet. Doxorubicin ist ein weit verbreitetes Chemotherapeutikum und in dieser Formulierung ist es in Liposomen eingekapselt, um die systemische Toxizität zu minimieren und seine Abgabe an die Tumorstellen zu verbessern.

[0016] Cholesterin, das 5-10 % des Gewichts der Formulierung ausmacht, wird als Stabilisator verwendet, um die Integrität und Langlebigkeit der liposomalen Membran zu erhalten. Abschließend wird die Formulierung mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7.4), die als Puffermittel fungiert, auf 100 % gebracht. Dadurch wird sichergestellt, dass die Formulierung stabil und mit physiologischen Bedingungen kompatibel bleibt, und bietet eine wirksame und gezielte Behandlungsoption für die Krebstherapie.

[0017] Die vorliegende Erfindung zielt darauf ab, die Einschränkungen bestehender Krebsbehandlungen zu überwinden, indem eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt wird, die die Vorteile liposomaler Arzneimittelverabreichungssysteme und Indolderivate kombiniert, um die gezielte Antikrebsaktivität von Chemotherapeutika zu verbessern. Das Hauptziel der Erfindung besteht darin, die Wirksamkeit und Selektivität der Chemotherapie zu verbessern, indem eine gezielte Verabreichung sowohl des Chemotherapeutikums als auch des Indolderivats an Tumorstellen sichergestellt wird, wodurch die systemische Toxizität verringert und Nebenwirkungen minimiert werden.

[0018] Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, die Herausforderung der Multidrug-Resistenz (MDR) in Krebszellen zu überwinden, indem ein Indol-Derivat wie Indol-3-Carboxaldehyd eingebaut wird, das wichtige Signalwege modulieren kann, die an der Chemoresistenz beteiligt sind. Die Formulierung soll die intrazelluläre Ansammlung des Chemotherapeutikums steigern und selektiv Apoptose in Krebszellen auslösen, wodurch die therapeutischen Ergebnisse verbessert werden.

[0019] Die Erfindung soll auch das Problem der schlechten Bioverfügbarkeit und des schnellen Stoffwechsels von Indolderivaten lösen, indem sie in eine liposomale Formulierung eingearbeitet werden. Dieser Ansatz gewährleistet eine anhaltende und kontrollierte Freisetzung des Indolderivats an der Tumorstelle, wodurch sein therapeutisches Potenzial maximiert und gleichzeitig das Risiko von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln minimiert wird.

[0020] Schließlich zielt die Erfindung darauf ab, eine vielseitige und kostengünstige Behandlungsoption bereitzustellen, die intravenös verabreicht werden kann und sich daher für eine Vielzahl von Krebsarten und -stadien eignet. Durch die Kombination von Fortschritten bei Arzneimittelverabreichungssystemen, Pharmakologie und Krebsbiologie bietet die vorliegende Erfindung einen vielversprechenden Ansatz zur Verbesserung der Wirksamkeit und Sicherheit der Krebschemotherapie.

KURZBESCHREIBUNG DER FIGUR

[0021] Diese und andere Merkmale, Aspekte und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden besser verständlich, wenn die folgende detaillierte Beschreibung in Bezug auf die beigefügte Zeichnung gelesen wird, in der gleiche Zeichen durchgängig gleiche Teile darstellen. Dabei gilt:

Fig. 1 zeigt eine Datentabelle, die den synergistischen Effekt der Formulierung auf die Lebensfähigkeit von Krebszellen angibt.

[0022] Darüber hinaus werden Fachleute erkennen, dass Elemente in der Zeichnung der Einfachheit halber dargestellt sind und nicht unbedingt maßstabsgetreu gezeichnet sein müssen. Darüber hinaus können in Bezug auf die Konstruktion des Geräts eine oder mehrere Komponenten des Geräts in der Zeichnung durch herkömmliche Symbole dargestellt sein, und die Zeichnung kann nur die spezifischen Details zeigen, die für das Verständnis der Ausführungsformen der vorliegenden Offenlegung relevant sind, um die Zeichnung nicht mit Details zu überladen, die für Fachleute auf dem Gebiet, die von der Beschreibung hier profitieren, leicht ersichtlich sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung:

[0023] Um das Verständnis der Prinzipien der Erfindung zu fördern, wird nun auf die in der Zeichnung dargestellte Ausführungsform Bezug genommen und diese in spezifischer Sprache beschrieben. Es ist jedoch klar, dass damit keine Einschränkung des Umfangs der Erfindung beabsichtigt ist, da solche Änderungen und weitere Modifikationen des dargestellten Systems und solche weiteren Anwendungen der Prinzipien der Erfindung, wie sie darin dargestellt sind, in Betracht gezogen werden, wie sie einem Fachmann auf dem Gebiet, auf das sich die Erfindung bezieht, normalerweise einfallen würden.

[0024] Für den Fachmann ist klar, dass die vorangegangene allgemeine Beschreibung und die folgende detaillierte Beschreibung beispielhaft und erläuternd für die Erfindung sind und nicht als Einschränkung derselben gedacht sind.

[0025] Verweise in dieser Spezifikation auf „einen Aspekt“, „einen anderen Aspekt“ oder ähnliche Aus-

drücke bedeuten, dass ein bestimmtes Merkmal, eine bestimmte Struktur oder Eigenschaft, die in Verbindung mit der Ausführungsform beschrieben wird, in mindestens einer Ausführungsform der vorliegenden Offenbarung enthalten ist. Daher können sich die Vorkommen der Ausdrücke „in einer Ausführungsform“, „in einer anderen Ausführungsform“ und ähnliche Ausdrücke in dieser Spezifikation alle auf dieselbe Ausführungsform beziehen, müssen dies aber nicht.

[0026] Die Begriffe „umfasst“, „umfassend“ oder andere Variationen davon sollen eine nicht ausschließliche Einbeziehung abdecken, so dass ein Prozess oder eine Methode, die eine Liste von Schritten umfasst, nicht nur diese Schritte umfasst, sondern auch andere Schritte umfassen kann, die nicht ausdrücklich aufgeführt sind oder einem solchen Prozess oder einer solchen Methode innewohnen. Ebenso schließt ein oder mehrere Geräte oder Subsysteme oder Elemente oder Strukturen oder Komponenten, denen „umfasst...ein“ vorangestellt ist, ohne weitere Einschränkungen nicht die Existenz anderer Geräte oder anderer Subsysteme oder anderer Elemente oder anderer Strukturen oder anderer Komponenten oder zusätzlicher Geräte oder zusätzlicher Subsysteme oder zusätzlicher Elemente oder zusätzlicher Strukturen oder zusätzlicher Komponenten aus.

[0027] Sofern nicht anders definiert, haben alle hier verwendeten technischen und wissenschaftlichen Begriffe die gleiche Bedeutung, wie sie von einem Fachmann auf dem Gebiet, zu dem diese Erfindung gehört, allgemein verstanden werden. Das hier bereitgestellte System, die Methoden und die Beispiele dienen nur der Veranschaulichung und sind nicht als einschränkend zu verstehen.

[0028] Ausführungsformen der vorliegenden Offenbarung werden nachfolgend unter Bezugnahme auf die beigefügte Zeichnung ausführlich beschrieben.

[0029] In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Formulierung bereit, umfassend: 10-20 Gew.-% Indol-3-carboxaldehyd, ein Indolderivat, das selektiv Apoptose in Krebszellen induziert; 15-25 Gewichtsprozent Polyethylenglykol (PEG 4000), das als Lösungsmittel fungiert, um die Bioverfügbarkeit und Verteilung des Indol- Derivats zu verbessern; 20-30 Gewichtsprozent Phosphatidylcholin, ein liposombildendes Phospholipid, das das Chemotherapeutikum und das Indol- Derivat zur gezielten Abgabe an die Krebszellen inkapselt; 30-40 % Doxorubicin, ein in Liposomen eingekapseltes Chemotherapeutikum, um die systemische Toxizität zu minimieren und die tumorspezifische Abgabe zu verbessern; 5-10 Gewichtsprozent Cholesterin, das als Stabilisator dient, um die Integrität und Langlebigkeit der liposo-

malen Membran aufrechtzuerhalten; und qs zu 100 % phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH-Wert 7,4), die als Puffermittel dient, um die Stabilität und Kompatibilität der Formulierung unter physiologischen Bedingungen sicherzustellen.

[0030] In einer Ausführungsform ist das Indol- Derivat in einer Menge von 12-18 Gew.-% vorhanden.

[0031] In einer Ausführungsform ist PEG 4000 in einer Menge von 18-22 Gew.-% vorhanden.

[0032] In einer Ausführungsform ist Phosphatidylcholin in einer Menge von 22-28 Gew.-% vorhanden.

[0033] In einer Ausführungsform ist Doxorubicin in einer Menge von 32-38 Gew.-% vorhanden.

[0034] In einer Ausführungsform ist Cholesterin in einer Menge von 6-9 Gewichtsprozent vorhanden.

[0035] In einer Ausführungsform ist die Formulierung für die intravenöse Verabreichung vorgesehen, wodurch eine verbesserte Bioverfügbarkeit und eine gezielte Abgabe des Chemotherapeutikums und des Indol- Derivats an die Tumorstellen gewährleistet wird.

[0036] In einer Ausführungsform moduliert das Indol-3-carboxaldehyd wichtige Signalwege, um die Zytotoxizität des eingekapselten Doxorubicins speziell in Krebszellen zu erhöhen und dadurch die Entwicklung einer Multiresistenz gegen Arzneimittel zu verringern.

[0037] In einer Ausführungsform ist die Formulierung so beschaffen, dass sie eine anhaltende und kontrollierte Freisetzung des Indol- Derivats und des Chemotherapeutikums an der Tumorstelle ermöglicht, wodurch die therapeutischen Ergebnisse optimiert und gleichzeitig die systemische Belastung und die Nebenwirkungen minimiert werden.

[0038] Um die liposomale Membran zu stabilisieren, wird der Formulierung Cholesterin zugesetzt. Dieser Stabilisator spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Integrität der Liposomen und stellt sicher, dass die eingekapselten Wirkstoffe intakt bleiben, bis sie die Zielstelle im Körper erreichen. Der letzte Schritt bei der Herstellung der Formulierung umfasst die Verdünnung mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung (pH 7.4). Dieses Puffermittel wird verwendet, um die gewünschte Konzentration und den gewünschten pH-Wert zu erreichen, wodurch die Formulierung für die intravenöse Verabreichung geeignet wird.

[0039] Die resultierende Formulierung bietet mehrere Vorteile gegenüber der herkömmlichen Chemotherapie. Die Einbeziehung des Indolderivats

Indol-3- Carboxaldehyd erhöht selektiv die Zytotoxizität von Doxorubicin in Krebszellen, indem es apoptotische Wege moduliert, was zu einem erhöhten Zelltod in Tumoren führt, während gesundes Gewebe verschont bleibt. Die liposomale Verkapselung von Doxorubicin und des Indolderivats stellt außerdem sicher, dass das Medikament direkt an die Tumorstelle abgegeben wird, wodurch die systemische Belastung verringert und die Nebenwirkungen, die üblicherweise mit einer Chemotherapie verbunden sind, minimiert werden. Darüber hinaus werden die Stabilität und Bioverfügbarkeit der Formulierung durch die Anwesenheit von PEG 4000 und Cholesterin erheblich verbessert, was sie zu einer äußerst wirksamen und gezielten Behandlungsoption macht.

[0040] Beispielsweise wurde in Beispiel 1 eine Formulierung aus 15 % Indol-3-carboxaldehyd, 20 % PEG 4000, 25 % Phosphatidylcholin, 30 % Doxorubicin, 7 % Cholesterin und qs bis 100 % phosphatgepufferter Kochsalzlösung hergestellt und in vitro getestet. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung der Zytotoxizität von Doxorubicin in Krebszelllinien im Vergleich zur Verabreichung von Doxorubicin allein. In Beispiel 2 wurde eine leicht veränderte Formulierung mit 12 % Indol-3-carboxaldehyd, 18 % PEG 4000, 28 % Phosphatidylcholin, 35 % Doxorubicin, 5 % Cholesterin und qs bis 100 % phosphatgepufferter Kochsalzlösung an tumortragende Tiermodelle verabreicht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Tumorregression mit verringerter systemischer Toxizität, was die Wirksamkeit der Formulierung unterstreicht.

[0041] Fig. 1 zeigt eine Datentabelle, die den synergistischen Effekt der Formulierung auf die Lebensfähigkeit von Krebszellen angibt. Die Tabelle enthält Daten, die beim Testen verschiedener Krebszelllinien gewonnen wurden, darunter A549 für Lungenkrebs, MCF-7 für Brustkrebs und HeLa für Gebärmutterhalskrebs. Diese Zelllinien wurden mit Doxorubicin allein, Indol-3-Carboxaldehyd allein und einer Kombination beider Wirkstoffe behandelt, die in einer liposomalen Formulierung eingekapselt waren. Die Konzentration der in diesen Behandlungen verwendeten Wirkstoffe wird in Mikrogramm pro Milliliter ($\mu\text{g/ml}$) gemessen. Für die Kombinationsbehandlung wird die Konzentration zwischen Doxorubicin und Indol-3-Carboxaldehyd aufgeteilt.

[0042] Der Prozentsatz der Zelllebensfähigkeit spiegelt den Anteil der Krebszellen wider, die nach jeder Behandlung am Leben blieben. Der Prozentsatz der Hemmung, der als 100 % minus Zelllebensfähigkeit berechnet wird, gibt die Wirksamkeit jeder Behandlung bei der Verringerung des Krebszellwachstums an. Die Tabelle enthält auch ein synergistisches Verhältnis, das die kombinierte Wirkung von Doxorubicin und Indol-3-Carboxaldehyd in der liposomalen For-

mulierung im Verhältnis zu ihren Einzelwirkungen misst. Ein synergistisches Verhältnis größer als 1 weist darauf hin, dass die Kombinationsbehandlung wirksamer ist als die Summe der Wirkungen jedes einzelnen Wirkstoffs.

[0043] Die Zeichnung und die vorangegangene Beschreibung geben Beispiele für Ausführungsformen. Fachleute werden erkennen, dass ein oder mehrere der beschriebenen Elemente durchaus zu einem einzigen Funktionselement kombiniert werden können. Alternativ können bestimmte Elemente in mehrere Funktionselemente aufgeteilt werden. Elemente aus einer Ausführungsform können einer anderen Ausführungsform hinzugefügt werden. Beispielsweise können Reihenfolgen der hierin beschriebenen Prozesse geändert werden und sind nicht auf die hierin beschriebene Weise beschränkt. Darüber hinaus müssen die Aktionen eines beliebigen Flussdiagramms nicht in der gezeigten Reihenfolge implementiert werden; auch müssen nicht alle Aktionen unbedingt ausgeführt werden. Auch können jene Aktionen, die nicht von anderen Aktionen abhängig sind, parallel zu den anderen Aktionen ausgeführt werden. Der Umfang der Ausführungsformen wird durch diese spezifischen Beispiele keineswegs beschränkt. Zahlreiche Variationen, ob in der Spezifikation explizit angegeben oder nicht, wie etwa Unterschiede in Struktur, Dimension und Materialverwendung, sind möglich. Der Umfang der Ausführungsformen ist mindestens so breit wie in den folgenden Ansprüchen angegeben.

[0044] Vorteile, andere Vorzüge und Problemlösungen wurden oben in Bezug auf bestimmte Ausführungsformen beschrieben. Die Vorteile, Vorzüge, Problemlösungen und alle Komponenten, die dazu führen können, dass ein Vorteil, eine Lösung eintritt oder deutlicher wird, sind jedoch nicht als kritisches, erforderliches oder wesentliches Merkmal oder Komponente eines oder aller Ansprüche auszulegen.

Schutzansprüche

1. Eine pharmazeutische Formulierung, umfassend:
 - 10-20 Gew.-% Indol-3-carboxaldehyd ;
 - 15-25 Gew.-% Polyethylenglykol (PEG 4000) ;
 - 20-30 Gew.-% Phosphatidylcholin ;
 - 30-40 Gew.-% Doxorubicin ;
 - 5-10 Gew.-% Cholesterin.
2. Die pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, wobei das Indol- Derivat in einer Menge von 12-18 Gew.-% vorhanden ist.
3. Die pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, wobei PEG 4000 in einer Menge von 18-22 Gew.-% vorhanden ist.

4. Die pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, wobei Phosphatidylcholin in einer Menge von 22-28 Gew.-% vorhanden ist.

5. Die pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, wobei Doxorubicin in einer Menge von 32-38 Gew.-% vorhanden ist.

6. Die pharmazeutische Formulierung gemäß Anspruch 1, wobei Cholesterin in einer Menge von 6-9 Gew.-% vorhanden ist.

Es folgt eine Seite Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Krebszelllinie	Behandlung	Konzentration (µg/mL)	Zelllebensfähig- keit (%)	Hemmung (%)	Synergistischer Index
A549 (Lungenkrebs)	Doxorubicin allein	10	45	55	-
	Indol-3- Carboxaldehyd allein	10	60	40	-
	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	20	80	1.45
	Formulierung (Dox + Indol)	15 (7.5+7.5)	10	90	1.63
	Formulierung (Dox + Indol)	20 (10+10)	5	95	1.72
	Doxorubicin allein	10	50	50	-
MCF-7 (Brustkrebs)	Indol-3- Carboxaldehyd allein	10	65	35	-
	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	25	75	1.50
	Formulierung (Dox + Indol)	15 (7.5+7.5)	12	88	1.76
	Formulierung (Dox + Indol)	20 (10+10)	8	92	1.84
	Doxorubicin allein	10	40	60	-
	Indol-3- carboxaldehyd allein	10	55	45	-
HeLa (Gebärmutterhalskrebs)	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	18	82	1.47
	Formulierung (Dox + Indol)	15 (7.5+7.5)	9	91	1.61
	Formulierung (Dox + Indol)	20 (10+10)	6	94	1.72
	Doxorubicin allein	10	40	60	-
	Indol-3- carboxaldehyd allein	10	55	45	-
	Formulierung (Dox + Indol)	10 (5+5)	18	82	1.47

Figur 1