

3432/95

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

35078

73178

61.345/DE

THYMOCTONANT ÉS RETROVÍRUS-ELLENES HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

PHARMACIA S.P.A., Milánó, IT

A bejelentés napja: 1995. 02. 23.

Az elsőbbség napja: 1994. 03. 01.

(9403856.9) GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00653

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/23610

KIVONAT

A találmány a thymoctonannak más olyan vegyületekkel kombinációban történő alkalmazására vonatkozik, amely más vegyületek – az immunrendszer AIDS- vagy ARC-kezelés során történő károsodásának kontrollja érdekében – gátolják a retrovírus-replikációt. A találmány kiterjed az ilyen kezeléseken alkalmazható gyógyszerkészítményre és a gyógyszerkészítmények előállításai eljárásaira is.

*jelelem és más
Guala*

3432/95

35078

61.345/DE

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLDY

THYMOCTONANT ÉS RETROVÍRUS-ELLENES HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

PHARMACIA S.P.A., Milánó, IT

Feltalálók:

TRIZIO, Domenico,

Cassina Rizzardi, IT

LEONE, Manuela,

Tortona, IT

A bejelentés napja: 1995. 02. 23.

Az elsőbbség napja: 1994. 03. 01.

(9403856.9)GB

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00653

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/23610

A találmány a thymoctonannak más olyan vegyületekkel kombinációban történő alkalmazására vonatkozik, amely más vegyületek — az immunrendszer AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome; szerzett immunhiány szindróma) vagy ARC (AIDS related complex; AIDS-szel kapcsolatos komplex) kezelésben történő károsodásának kontrollja érdekében — gátolják a retrovírus-replikációt. A találmány kiterjed az ilyen kezelésekben alkalmazható gyógyszerkészítményre és a gyógyszerkészítmények előállítási eljárásaira is.

Az AIDS okozója a HIV, amely a lentivírus csoport egy humán retrovírusa. Az eddig felismert négy humán retrovírus két különböző csoportba tartozik; az egyik csoportot a humán T lymphotrop (vagy leukémia) retrovírusok, így a HTLV-I és a HTLV-II alkotják, míg a másik csoportba a humán immunhiány vírusok, a HIV-1 és a HIV-2 tartoznak. Az előbbiek transzformáló vírusok, az utóbbiak pedig citopathicus vírusok. Az AIDS leggyakoribb okozója — az egész világon — a HIV-1. A HIV-2 a HIV-1-hez viszonyítva körülbelül 40 %-os szekvenciahomológiával rendelkezik, és sokkal közelebbi kapcsolatban áll a majom immunhiány vírusok (simian immunodeficiency viruses; SIV) csoportjának néhány tagjával. A HIV a szokásos retrovírusos génekkel (env, gag, valamint pol) rendelkezik, és a vírus replikációja, továbbá más biológiai aktivitásai további hat extra gént foglalnak magukban.

A különféle AIDS típusok mindegyikének esetében fellépő jellemző egy kifejezett immunszuppresszió, túlnyomóan a sejtek által közvetített immunitás szuppressziója, ami különféle be-

tegségekhez, különösen bizonyos fertőzésekhez és neoplazmákhoz vezet. Az AIDS esetében az immundefektus fő okozója a thymus-eredetű (T) lymphocyták egyik – T4 populációnak nevezett – részcsoportjában fellépő mennyiségi és minőségi hiány. A sejtek ezen részcsoportját a fenotípus szempontjából a CD4 felületi sejt molekula jelenléte jellemzi, amely CD4 felületi sejt molekula celluláris receptorként szolgál a HIV részére. Jóllehet a T4 sejt a HIV-vel fertőzött fő sejttípus, gyakorlatilag bármely, a felületén CD4 molekulát expresszáló humán sejt képes a HIV-hez kötődni, illetve HIV-vel fertőződni. Különösen nagy jelentősége van a sejtek monocyta-macrophag rokonsági kapcsolatának.

Ma még nem tisztázott, hogy az immunrendszer egyes részei milyen mértékben járulnak hozzá a befogadószervezet HIV fertőzést kontrolláló képességéhez. Mindazonáltal jelentős erőfeszítések történtek és történnek jelenleg is annak érdekében, hogy fokozni lehessen a befogadószervezetnek a HIV fertőzés esetén kifejtett immunvédekezését, remélve, hogy ily módon előnyösen meg lehet változtatni a betegség lefolyását. Az immunszabályozó beavatkozás egy olyan eljárás vagy hatóanyag alkalmazását jelenti, amely elsődleges hatását a befogadószervezet immunrendszerén fejti, viszont nincs közvetlen vírusellenes hatása. Közlebbről egy immunmoduláns, például a thymoctonan – amelyről ismert, hogy lényeges szerepet játszik a T-lymphocyták differenciálódásában és érésében, továbbá amely a sejtek által közvetített immunitás depresszióját számos vírusfertőzésben visszafordítja – a szabályozó hatását az immunválasz fokozása út-

ján fejti ki, amelynek eredményeként csökken a vírusterhelés és lelassul a betegség folyamata.

A thymoctonan egy szintetikus oktapeptid, amelyet eredetileg a magzati borjú thymusból izoláltak és elemeztek (4,621,135. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A jelen találmány olyan, thymoctonant és egy retrovírus-ellenes hatóanyagot tartalmazó termékekre vonatkozik, amelyek kombinált készítményként egy retrovírusos betegség kezelésében történő egyidejű, különálló vagy egymás utáni alkalmazásra szolgálnak. A találmány szerinti termékeket különösen a HIV-vel, közelebbről a HIV-1-gyel fertőzött betegek kezelésére használhatjuk.

A találmány szerinti megoldásban alkalmazható retrovírus-ellenes hatóanyagot – egyebek mellett – például a következők közül választhatjuk ki: reverz transzkriptáz inhibitorok (RT inhibitorok), például a HIV reverz transzkriptáz nukleozid analóg vagy nemnukleozid inhibitorai (NNRTI); proteáz inhibitorok; a HIV-nek a sejtbe történő belépését blokkoló anyagok; nukleinsav alapú gyógyszerek; valamint Tat inhibitorok [A Tat egy szabályozó (regulátor) protein, amely a tenyésztett sejtekben történő HIV replikációhoz szükséges, egyben pozitív transzaktivátor, amely stimulálja a transzkripciót; lásd például: B. M. Peterlin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 9734 (1986)]. A retrovírus-ellenes hatóanyagok fenti osztályait – különös tekintettel a HIV-re – részletesebben Johnston és Hoth foglalta össze: Johnston and Hoth, Science, Vol. 260, 1286-1293 (28 May

1993).

Az RT inhibitorok példái közé tartoznak – egyebek mellett – a következők: AZT (3'-azido-timidin, zidovudin, Retrovir); ddI (2',3'-didezoxi-inozin, Didanosine, Videx); ddC (2',3'-didezoxi-citidin, Zalcitabine, HIVID); 3TC (a 2'-dezoxi-3'-tiacitidin (-)-enantiomere, Lamivadine); d4T (didehidro-timidin, Stavidine); 3'-halogén-didezoxi-piridin-analógok, például FLT (3'-fluor-timidin); valamint PMAE {9-[2-(foszfono-metoxi)-etil]-adenin, egy aciklusos nukleotid}.

A nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) magukban foglalják – egyebek mellett – például a következő anyagokat: tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2-(1H)-on; 11-ciklopropil-7-metil-dipirido[2,3-b:3',3'-f]-1,4-diazepin-6H-5-on (BI-RG-587, nevirapine); valamint bisz(heteroaril)-piperazinok [BHAP, U-87201E, Alevidine Mesylate, ATV; lásd például: D. L. Romero, *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 8806 (1991)].

A HIV betegségek esetén jelenleg a következő három retrovírus-ellenes hatóanyag alkalmazását javasolják: 3'-azido-timidin (AZT, Zidovudine); 2',3'-didezoxi-inozin (ddI, Didanosine); valamint 2',3'-didezoxi-citidin (ddC, Zalcitabine). Számos további anyag áll klinikai kipróbálás alatt, amelyek közül a következőket említjük meg: citokinekként az rIFN α , az rIFN β Ser17 és az rIFN γ ; foszfono-formiát, mint a reverz transzkripció inhibitora; valamint a retrivírust eltérő módokon támadó ribavirin, amphotericin B és castanospermine. A fentiek bármelyike felhasználható vírusellenes szerként a jelen találmány szerinti

megoldásban.

A thymoctonanból és retrovírus-ellenes szerből álló keveréket a retrovírusos replikáció gátlásához szükséges mennyiségben adjuk be a betegnek; megjegyezzük, hogy a thymoctonan képes a retrovírus-ellenes szerekkel, például a 3'-azido-timidinnel (AZT-vel) kapcsolatos mellékhatásokat is kontrollálni vagy csökkenteni.

A találmány kiterjed az immunstimulánsként thymoctonant és egy retrovírus-ellenes szert tartalmazó gyógyszerkészítményekre is. Az ilyen kompozíciók jellegzetesen egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyagot vagy hígítószeret is magukban foglalnak.

Amint az az alábbiakból látható, a kombinált kezelés pozitív és előnyös hatásokat mutat.

A találmány szerinti kombinált terápia fokozza a retrovírus-ellenes hatóanyag antivirális aktivitását, és így az ARC vagy az AIDS leghatékonyabb és legkevésbé toxikus kezelését biztosítja.

Egy, a thymoctonannal kombinációban alkalmazott retrovírus-ellenes hatóanyag klinikai vizsgálata azt bizonyította, hogy a thymoctonan – önmagában specifikusan – szinergetikus kiegészítést biztosít a HIV fertőzések, köztük az ARC és az AIDS kezelésében. Azt találtuk, hogy a retrovírus-ellenes hatóanyagokkal együttesen alkalmazott thymoctonan meghosszabbítja a HIV-vel fertőzött személyek túlélését.

A találmány szerinti megoldásban előnyösen alkalmazható retrovírus-ellenes hatóanyagok közé tartozik az AZT, a ddI és a

ddC, amelyeket retrovírus-ellenes hatóanyagként felhasználhatunk önmagukban, illetve egymással alkotott keverékeik formájában is.

A retrovírus-ellenes hatóanyag beadandó mennyisége naponként 10 mg és 1500 mg, előnyösen naponként 50 mg és 1000 mg közötti értékű. Például az AZT napi dózisa – orális beadás esetén – 600-1200 mg, míg a ddI napi dózisa – ugyancsak orális beadás esetén – 500-750 mg.

A thymoctonant hetenként 0,25-1000 µg mennyiségben adjuk be, előnyösen hetenként 0,5-100 µg közötti mennyiségben alkalmazzuk; a beadás módja a thymoctonan esetén parenteralis (intramuszkuláris vagy szubkután).

Még előnyösebben a retrovírus-ellenes hatóanyagot szokásos dózisban adjuk be, míg a thymoctonant intramuszkuláris injekció útján először 15 napon keresztül napi egy alkalommal (indukciós periódus), majd legalább 12 hónapon keresztül hetenként két alkalommal 0,5, 4 vagy 40 µg mennyiségben alkalmazzuk.

A thymoctonan különösen AZT-vel kombinálva olyan szimptomatikus HIV fertőzött személyeknek adtuk be, akik 500/µl-nél kisebb CD4 számmal rendelkeztek; az eredmények meggyőző bizonyítékát adták annak, hogy a találmány szerinti megoldás alkalmazása az önmagában AZT-vel végzett kezeléshez képest a vírus-terhelést tekintve meglepően előnyös hatást biztosít.

A thymoctonannak és egy retrovírus-ellenes hatóanyagnak a jelen találmány szerinti kombinált beadása magában foglalja azt az esetet, amikor a két hatóanyagot terápiás keverék formájában együtt adjuk be, valamint azt az esetet is, amikor a két ható-

anyagot külön, például a thymoctonant intramuszkuláris vagy szubkután injekcióval, míg a retrovirus-ellenes hatóanyagot orális úton adjuk be. A kombinált beadás magában foglalja még azt az esetet is, amelynek értelmében a két hatóanyagot külön adjuk be, mégpedig oly módon, hogy az egyik hatóanyag beadása után néhány másodperccel adjuk be a másik hatóanyagot.

Klinikai eredmények

Egy több helyszínen kontrollált, kettős vakpróbával végzett klinikai vizsgálat részeként 12 beteget (4 AIDS, 6 CDC III és 2 CDC II beteget) az első 6 hónapon keresztül hetenként 2 alkalommal intramuszkuláris injekció útján 4 vagy 40 mg thymoctonannal, illetve placeboval kezeltünk. Ezután a periódus után valamennyi beteg önkéntesen a konkrétan meg nem jelölt hatóanyag legnagyobb dózisát kapta. A betegek a kezelés kezdetétől orális úton napi 5000 mg AZT-t is kaptak.

A konkrétan meg nem jelölt kezelés értékeléséhez egy eset-kontroll tervet választottunk. A kontrollcsoportban (1:2 arányban) 24, a mi egészségügyi szolgálatunk által befogadott személy volt, akik az AZT kezelést ugyanabban az időperiódusban kezdték meg; a kontrollcsoportot a következő szempontok alapján hasonlítottuk össze a thymoctonannal kezelt csoporttal: nem, kor, a betegség CDC osztályozása, a CD4 + T-sejtek száma a kezdetnél (117,5, illetve 165 sejt/ μ l átlagérték), valamint a korábbi opportunisztikus fertőzések. Az összes eset és kontroll PCP profilaxist kapott, amennyiben a CD4 + T-sejt szám 200/ μ l alá esett. A csoportok valamennyi figyelembe vett kezdeti vál-

tozó vonatkozásában homogének voltak.

Az eseteket 19 ± 5 hónapon keresztül, míg a kontrollokat 15 ± 5 hónapon át kísértük figyelemmel. A thymohtonannal kezelt csoportban nem fordult elő haláleset, míg a kontrollcsoportban ($P = 0,01$ Fisher) 9 haláleset (37,5 %) történt. A thymohtonannal kezelt csoportban (a II. vagy III. fázisban lévő betegek esetén a CDC csoport változásának alapján) nem figyeltünk meg a betegség előrehaladását jelentő eseteket, míg a kontrollcsoportban 16 betegből 4 ilyen eset fordult elő, akik közül 3 meghalt. A thymohtonannal kezelt csoportból 4 személy, míg a kontrollcsoportból 11 beteg szorult kórházi kezelésre a megfigyelési periódus ideje alatt, továbbá – az előbbi sorrendnek megfelelően – 3, illetve 12 beteg mutatott AZT intoleranciát. Ezen túlmenően a thymohtonannal kezelt csoport betegei AZT kezelés nélkül sem szorultak kórházi kezelésre, illetve csak rövidebb időtartamokat töltöttek kórházban ($P < 0,0001$ Kruskal-Wallis).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Thymoctonant és egy retrovírus-ellenes hatóanyagot tartalmazó termékek, amelyek kombinált készítményként egy retrovírusos betegség kezelésében történő egyidejű, különálló vagy egymás utáni alkalmazásra szolgálnak.

2. Az 1. igénypont szerinti termékek, amelyek HIV-vel fertőzött betegek kezelésében történő alkalmazásra szolgálnak.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti termékek, amelyek HIV-1-gyel fertőzött betegek kezelésében történő alkalmazásra szolgálnak.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti termékek, amelyekben a retrovírus-ellenes hatóanyag 3'-azido-timidin – AZT –, 2',3'-didezoxi-inozin – ddI – vagy 2',3'-didezoxi-citidin – ddC –.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy gyógyszerészeti szempontból elfogadható hordozóanyag vagy hígítószer mellett hatóanyagként thymoctonant és egy retrovírus-ellenes szert tartalmaz.

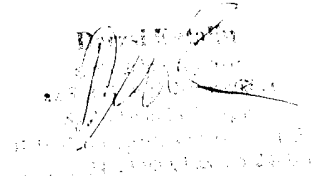
6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a retrovírus-ellenes hatóanyag 3'-azido-timidin – AZT –, 2',3'-didezoxi-inozin – ddI – vagy 2',3'-didezoxi-citidin – ddC –.

7. Thymoctonan és egy retrovírus-ellenes hatóanyag alkalmazása egy HIV-vel fertőzött betegek kezelésében felhasználható gyógyszerkészítmény előállításában.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a retrovírus-ellenes hatóanyag 3'-azido-timidin – AZT –, 2',3'-didezoxi-

- inozin - ddI - vagy 2',3'-didezoxi-citidin - ddC -.

A meghatalmazott:

A handwritten signature in dark ink is written over a circular official stamp. The stamp contains text in Hungarian, including "Országos Nyomtatási Hivatal" (National Printing Office) and "Budapest" (Budapest). The signature is written in a cursive style.

7072 utca
Gyula