

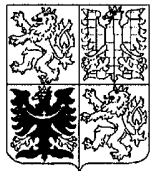
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 437

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.02.1999**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/495

A 61 P 35/04

(71) Přihlašovatel:

VONTOR Tomáš Doc. Dr. Ing. CSc., Hradec Králové,
CZ;
HOUSKOVÁ Markéta, Plzeň, CZ;

(72) Původce:

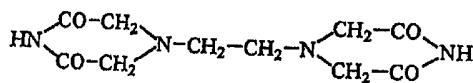
Vontor Tomáš Doc. Dr. Ing. CSc., Hradec Králové, CZ;
Housková Markéta, Plzeň, CZ;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antimetastatikum

(57) Anotace:

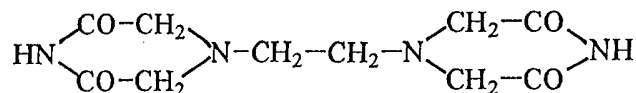
Řešení se týká antimetastatika METALOSS, zejména při odstranění primárního tumoru mammae a prostatae. Jedná se o perorální aplikaci, která jako účinnou složku obsahuje sloučeninu vzorce I. Látka je účinná a nevykazuje žádné vedlejší účinky.



(I)

CZ 1999 - 437 A3

Vynález se týká metastáz, zejména po odstranění tumoru mammae a prostatae. Jako účinnou složku obsahuje sloučeninu vzorce I.



Chemický název : 1,2-bis (3,5-dioxopiperazin-1yl)etan - Metaloss

Metaloss jsou bezbarvé krystaly, t.t. 300+2 °C (za rozkladu)

obsah C 47,0±0,3 %

H 5,64±0,3 %

N 22,26±0,3 %

Látka je ve vodě prakticky nerozpustná, rozpustná v DMSO (2,5 g . 100 ml⁻¹ při 20 °C).

PMR data v roztoku DMSO -d₆ : 3 signály :

signál A 2,6 ppm (N-CH₂-CH₂-N)

B 3,35 ppm (CO-CH₂-N)

C 11 ppm (CO-NH-CP)

poměr ploch signálu A : B : C = 2 : 4 : 1

IC spektrum v KBr : 3430 cm⁻¹ (NH)

1705 (NH-CO-NH)

1355

1340

1320

1270

1208

1100

1115

1000

880

855

Chemoterapie nádorů, přes velké pokroky, zůstává stále otevřenou záležitostí. Zásadní otázkou je, že nádorová tkáň se do té míry neliší od tkání, které se v těle rychle obnovují (bílé elementy krevní, střevní epitel), aby látky, které ji tlumí, nezasahovaly též do obměny normálních tkání organismu. Malý rozdíl v pronikání látek do nádorových buněk proti normálním buňkám, i maximálně využitý, nemůže odstranit to, čemu říkáme nežádoucí účinky cytostatik.

Nejvíce úspěchů zaznamenává chemoterapie tam, kde je možná ranná diagnóza nádoru, ta, kde poznáme, že jde o nádor na hranici preklinické a klinické fáze. To je tam, kde lze místo ohrožené vizualizovat a hlídat. Pak je třeba mít látku, která vnikne do nádorové buňky tam se teprve stane účinnou. Nebo je již v krvi účinná, ale nevniká do normálních buněk. Otázka ranného stadia nádoru je zřejmě nabíledni tam, kde jde o pooperační metastázy. Zabránit těmto, znamená zachránit mnoho operovaných (tzv. zdárně) proti drobným metastázám, třeba i tzv. *spicích nádorových buněk*. Ty si při nidaci v tkáni vytvářejí mikroklima tím, že nadirigují růst okolních kapilár k sobě. To činí snad pomocí bílkoviny nevelké molekuly, tzv. tumor angiogenesis-faktoru. Ten funguje do 18 hodin po implantantu. Průkaz tohoto faktoru byl již dávno proveden a byl dokonce izolován. V popředí zájmu pak stály látky proti němu působící, čili tzv. antitaf-látky. Nejdříve šlo o antilátky připravené pomocí imunizace králíka látkou TAF.

Zdálo se, že TAF je pro mnohé tumory i species podobný nebo stejný. Neúspěch byl hlavně v alergické reakci organismu, kam byla látka podána. Dále byl úspěšně experimentálně zkoušen extrakt z chrupavky, neboť je známo, že tam existuje látka, která po proběhnutí embryonální fáze způsobí zmizení všech kapilár z chrupavky. V chrupavce neonatálních telat byl nalezen podobný faktor.

Folkman prokazuje, že tyto faktory z chrupavky působí na kapiláry a ne jako ANTITAF. Tyto látky měly chelonový charakter a tak vznikla představa, že tu jde o vyvazování stopových kovových prvků, nutných jako aktivátory mnoha enzymů.

Začaly se zkoušet chelaty, ale EDTA, ani jiné antitumorovou aktivitu nevykazují. Byla pak zkoučena řada dioxypiperazinů, tj. zcyklizovaných amidů EDTA a dalších. Některé měly účinky antiTaf na alatoidní membráně. Dále působily na nádory, ale už v menších dávkách na nádorové cévy.

Nám šlo o postižení vaskularizace u nidujících nádorových buněk, a tak jsme navrhli strukturu označenou jako vzorec I.

V pokusech s ovlivněním inkorporace thymidinu do pevných nádorů typu Walker byl prokázán brzdící vliv přípravku ČA₃₂, podávaného v peletách 100 mg · kg⁻¹ od doby ujmoutí nádoru po pět dní, a to jak na růst nádoru, tak na inkorporaci, která je asi 50% proti kontrole.

V pokusech, kde byly použity jako model „krevní metastázy“ buněk *Yoshidova carcinosarcomu* a kde indikátorem byla průměrná doba přežití a počet přeživších, se ukázalo, že nejvýhodnější je podávání 100 mg · kg⁻¹ ČA₃₂ ob den, což v různých kombinacích časových vykazovalo většinou statisticky významné prodloužení doby přežití a snížilo procento uhynuvších.

Na vlastní ascitický karcinom *Yoshida* měla silnější účinek dávka 250 mg ob den.

Na metastázy vyvolané karcinomovými buňkami Walker nejvýhodněji opět působila dávka 100 mg · kg⁻¹ p.o. ob den. Walkerův nádor, transplantovaný do podkoží u potkanů, se dal rovněž ovlivnit uvedenou dávkou opakovanou od den, soudě podle průměrné velikosti nádoru a jejich změn v čase, podle průměrné doby přežívání a počtu přeživších.

Ehrlichův ascitický tumor na myších zůstal neovlivněn a ani transplantovaných *colorectální carcinom* lidský na myši nudy se nezlepšil, ba spíše zhoršil (dr. Poučková). Zda jde o rozdílnost v kinetice látky mezi species nebo o různost biotransformace, nelze říci. Tlumivý vliv měla ČA₃₂ na aktivitu nukleolů Ehlichova ascitického tumoru.

Závěrem lze říci, že ANTIMET má tlumivý vliv na nádorové buňky větší, než na jiné buňky a že pozitivně ovlivňuje ve smyslu terapeutickém nádorové onemocnění na potkanech, ať už v modelech jako metastázy nebo v pevných transplantátech.

Podle našich výsledků dosažených v kinetických studiích a při ovlivňování experimentálních metastáz, ale i implantovaných nádorů, je nejvýhodnější dávkování vycházející z podávané dávky ve dvoudenních intervalech, a to 100 mg · kg⁻¹, krácené 5 (poměr metabolismu u potkanů a člověka). Z toho vychází 1400 mg pro dospělého člověka. V přepočtu na povrch těla je to 824 mg · m².

Způsob podání je p.o. a dávka pro dospělého člověka obnáší 5 kapek denně a pak 2 dny pauza. Nejvhodnější se jeví podání ráno 1, v poledne 2 a večer opět 2 kapsle v dávkovacím dni.

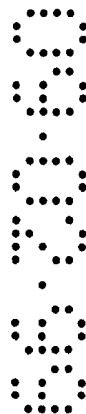
Kdyby mechanismus podání odpovídal kinetice u potkanů, pak by po denním podávání bylo dosaženo maxima v krvi za 6 dní a hladiny v krvi 0,15 %. Při rozdělení do 3 dávek v dávkovacím dni je hladina za 24 hodiny od první dávky 1,5x nižší, než při jednorázovém podání celé dávky.

Maximálně dosažitelná hladina je dle toxicitních studií příliš vysoká trvá-li delší dobu, a proto je třeba tuto hladinu maximálně snížit podáváním od den nebo od 2 dny. Toto platí zejména pro použití jako antimetastatika.

Jako cytostatika je třeba podávat od den nebo denně alespoň po kratší dobu (asi týden) a pak zvětšit interval.

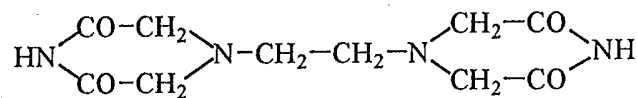
Příklad

Jde o želatinové kapsle *METALOSS*, které obsahují 300 mg účinné látky. Kapsle jsou umístěny po pěti v blistrech.



Patentové nároky :

1. Antimetastatikum *METALOSS* je určené pro perorální aplikaci, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu vzorce I.



2. Léčivo podle bodu 1 se týká léčby metastáz po odstranění *tumoru mammae a prostatae*.
3. Léčivo podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje v jedné jednotlivé dávce 300 mg sloučeniny vzorce I, je určené pro perorální aplikaci

