

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

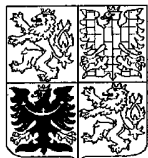
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2654-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21. 01. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 28.01.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: 97/788482

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 12. 99**
(Věstník č. 12/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/01147**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/32440**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/415
A 61 K 31/675
A 61 K 31/335

(71) Přihlášovatel:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY,
Cincinnati, OH, US;

(72) Původce:

Camden James Berger, West Chester, OH,
US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Soubor léků k inhibici růstu zhoubných
nádorů, skládající se z chemoterapeutic-
ké látky a benzimidazolu a případně po-
tenciátoru**

(57) Anotace:

Způsob inhibice růstu nádorů a zhoubných
nádorů u savců, který zahrnuje podávání che-
moterapeutické látky k zajištění významné re-
dukce nádorové hmoty a následné podávání
benzimidazolového derivátu. Benzimidazolové
sloučeniny mohou také obsahovat potenciáto-
ry.

CZ 2654-99 A3

Soubor léků k inhibici růstu zhoubných nádorů, skládající se z chemoterapeutické látky a benzimidazolu a případně potenciátoru.

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu inhibice růstu rakoviny a nádorů u savců, zvláště u člověka a teplokrevných živočichů. Tento způsob zahrnuje následné podávání chemoterapeutických látek, které zmenšují velikost nádoru, a derivátu benzimidazolu, s výhodou karbendazimu nebo 2-methoxykarbonylaminobenzimidazolu v libovolném pořadí.

Dosavadní stav techniky

Zhoubné nádory patří mezi hlavní příčiny úmrtí u savců a u člověka. Přesná příčina zhoubných nádorů není známa, ale mnoho vědců popisuje výskyt jednotlivých typů nádorů v souvislosti s různými aktivitami jako je např. kouření, expozice kancerogenům.

Je mnoho druhů chemoterapeutických látek, které jsou účinné proti zhoubným nádorům a nádorovým buňkám, ale bohužel mnohé z nich také poškozují normální buňky. Navzdory pokrokům v oblasti léčby zhoubných nádorů doposud patří mezi hlavní druhy léčby chirurgická, radiační a chemoterapeutická léčba. Chemoterapeutická léčba je účinná v boji proti nádorům s metastázami nebo u těch nádorů, které jsou zvláště agresivní. Takovéto cytocidní nebo cytostatické látky fungují nejlépe u zhoubných nádorů s velkými růstovými faktory, tj. ty nádory, jejichž buňky se rychle dělí. Přesný mechanismus působení těchto chemoterapeutických látek není vždy znám. Navíc zatímco některé chemoterapeutické látky významně zmenšují velikost nádorové hmoty po jedné léčbě, bohužel se nemohou podávat znovu stejnému pacientovi, pokud se nádor znovu objeví, což je obvyklý případ. Některé mohou být podávány jen jednou za život, jiné vyžadují mezi léčbou odstup několika měsíců až let.

Průlomem bude jistě vývoj nových látek, které budou napadat nádorové buňky díky ojedinělé specifitě. Jinak je žádoucí, aby látky, které mají cytotoxický účinek na

nádorové buňky, měly pouze mírný účinek na normální buňky. Bylo zjištěno, že benzimidazoly jsou zvláště účinné v potlačení růstu nádorů a zhoubných nádorů. Novým způsobem léčby je účinné použití benzimidazolů pro potlačování nádoru v následné kombinaci s jinou chemoterapeutickou látkou. Výhodný způsob zahrnuje nejprve potlačení a zmenšení velikosti nádorové hmoty pomocí cytotoxické látky a poté podání benzimidazolu.

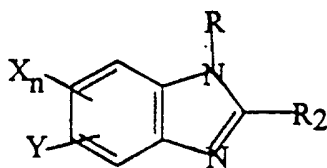
Je předmětem tohoto vynálezu poskytnout protinádorovou léčbu, která se skládá nejprve z podávání chemoterapeutické látky ke zmenšení nádorové hmoty a poté podávání derivátu benzimidazolu, jak je zde definováno ke zmenšení nebo zničení zhoubného nádoru. Látky mohou být také podány tak, že se nejprve podá benzimidazol a potom chemoterapeutická látka.

Benzimidazol se může podávat v kombinaci s potenciátorem.

Tyto a další předměty budou zřejmé z následujícího podrobného popisu tohoto vynálezu.

Podstata vynálezu

Způsob léčby zhoubných nádorů u savců a zvláště u teplokrevných živočichů a u člověka zahrnuje podávání chemoterapeutické látky, která významně zmenšuje velikost nádorové hmoty nebo zhoubného nádoru a následné podání bezpečného a účinného množství benzimidazolu vybraného ze skupiny, která obsahuje sloučeniny obecného vzorce I:

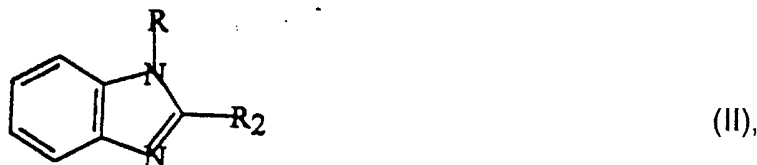


(I),

kde X je vodík, halogen, alkyl o méně než 7 atomech uhlíku nebo alkoxy skupina o méně než 7 atomech uhlíku; n je pozitivní celé číslo menší než 4; Y je vodík, chlor, nitro, metyl nebo etyl skupina; a R je vodík, nebo alkylová skupina o 1 až 8 atomech uhlíku nebo CONHR₃ a R₃ je alkyl o méně než 7 atomech uhlíku, s výhodou butyl nebo

isobutyl, a R_2 je 4-thiazolyl, NHCOOR_1 , kde R_1 je alifatický uhlovodík o méně než 7 atomech uhlíku a s výhodou je nárokována alkylová skupina o méně než 7 atomech uhlíku.

S výhodou jsou sloučeniny obecného vzorce II:



kde R je vodík, CONHR_3 a R_3 je alkyl o méně než 7 atomech uhlíku, s výhodou butyl nebo isobutyl nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku a R_2 je vybrán ze skupiny obsahující: 4-thiazolyl, NHCOOR_1 , kde R_1 je výhodou methyl, ethyl, nebo isopropyl netoxické farmaceuticky přijatelné přídatné soli jak organických tak anorganických kyselin. Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou 2-(4-thiazolyl)benzimidazol, methyl-(butylkarbamoyl)-2-benzimidazolkarbamát a 2-methoxykarbonylamino benzimidazol a sloučeniny, kde Y je chlór.

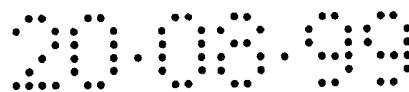
Tyto látky se používají k inhibici růstu zhoubných a jiných nádorů u lidí nebo živočichů. Podává se účinné množství buď ústy, konečnickem, lokálně nebo parenterálně, nitrožilně nebo injekčně přímo do nádoru. V této směsi se také používají potenciátory.

Podrobný popis vynálezu

A. Definice:

Pod pojmem „složka“ v tomto dokumentu se rozumí různé komponenty, které mohou být spojeny do farmaceutické látky tohoto vynálezu. Podle toho pojem skládající se zahrnuje pojmy „v podstatě se sestávající“ a „sestavující se“.

V tomto dokumentu použitý výraz „farmaceuticky přijatelná“ látka znamená látku, která je vhodná pro použití u člověka a/nebo u živočicha bez zbytečných nežádoucích vedlejších účinků (jako např. jedovatost, podráždění, alergická odpověď) s přijatelným poměrem prospěch / riziko.



V tomto dokumentu použitý výraz „bezpečná a účinná dávka“ se týká množství látky, které je vhodné k dosažení terapeutické odpovědi bez zbytečných nežádoucích vedlejších účinků (jako např. jedovatost, podráždění, alergická odpověď) s přijatelným poměrem prospěch / riziko, pokud se používá způsobem tohoto vynálezu. Pojem „bezpečná a účinná dávka“ se mění v závislosti na faktorech konkrétních podmínek léčby, fyzické kondici pacienta, druhu léčeného savce, na době léčby, druhu souběžné léčby (pokud je nějaká), a přesné struktuře látek a jejich derivátů.

V tomto dokumentu použitý výraz „farmaceutické přídatné soli“ znamenají sůl benzimidazolů a jejich derivátů s organickou nebo anorganickou kyselinou. Mezi výhodné přídatné soli kyselin patří chloridy, bromidy, sulfáty, nitráty, fosfáty, sulfonáty, formiáty, tartaráty, maleáty, maláty, citráty, benzoáty, salicyláty, askorbáty apod.

V tomto dokumentu použitý výraz „farmaceutický nosič“ je farmaceuticky přijatelné rozpouštědlo, suspendující látka nebo vehikulum, včetně liposomů k dopravě protinádorové látky do živočicha nebo člověka. Nosič může být tekutý nebo tuhý a jeho výběr závisí na zamýšleném způsobu podávání.

V tomto dokumentu použitý výraz „zhoubný nádor“ zahrnuje všechny zhoubné nádory a novotvary u savců, včetně nádorů a leukémie.

V tomto dokumentu použitý výraz „benzimidazoly a jejich soli“ je podrobně popsán níže. Výhodnými látkami jsou produkty, které se prodávají pod jmény „thiabendazol“, „benomyl“ a „karbendazim“ firem BASF a Hoechst, DuPont a MSD-AgVet.

V tomto dokumentu použitý výraz „chemoterapeutická látka“ zahrnuje látky působící na DNA, antimetabolity, látky působící na tubulín, hormonální látky a jiné, jako např.: asparagináza nebo hydroxymočovina.

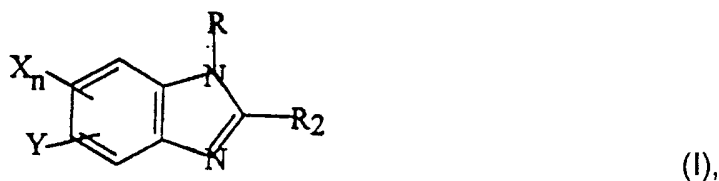
V tomto dokumentu použitý výraz „potenciátor“ jsou látky jako např. triprolidin a jeho cis-izomer a prokodazol, které se používají v kombinaci s chemoterapeutickou látkou a benzimidazolem.

V tomto dokumentu použitý výraz „významně zmenšuje“ znamená významné zmenšení nádorové hmoty. Obvykle je to pod 50% původní hmoty, ale především zmenšení hmoty na nedetekovatelnou velikost.

B. Benzimidazolové látky

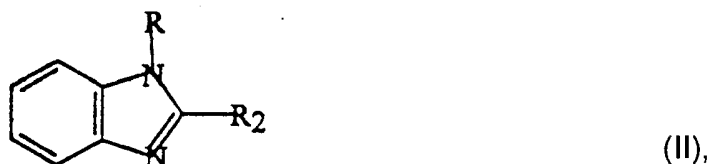
Benzimidazolové deriváty jsou známy pro svou protihoubovou aktivitu. Překvapivě bylo zjištěno, že tyto látky mohou způsobit apoptózu buněčné linie zhoubného nádoru. Apoptóza je specifické odumření buňky, které se liší od nekrózy. Většina nádorových buněk mohou žít neurčitě dlouho. O nádorových buňkách se hovoří jako o nesmrtelných buněčných liniích. Proto schopnost vyvolat apoptózu je velmi důležitá.

Látky obecného vzorce I mají následující strukturu:



kde X je vodík, halogen, alkyl o méně než 7 atomech uhlíku nebo alkoxy skupina o méně než 7 atomech uhlíku; n je pozitivní celé číslo menší než 4; Y je vodík, chlor, nitro, metyl nebo etyl skupina; a R je vodík, CONHR₃ a R₃ je alkyl o méně než 7 atomech uhlíku, s výhodou butyl nebo isobutyl nebo alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, a R₂ je 4-thiazolyl, NHCOOR₁, kde R₁ je alifatický uhlovodík o méně než 7 atomech uhlíku a s výhodou alkylová skupina obsahuje méně než 7 atomů uhlíku.

S výhodou jsou sloučeniny obecného vzorce II:



kde R je vodík, CONHR₃ a R₃ je alkyl o méně než 7 atomech uhlíku, s výhodou butyl nebo isobutyl nebo alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku a R₂ je vybrán ze skupiny skládající se z 4-thiazolyl, NHCOOR₁, kde R₁ je methyl, ethyl nebo isopropyl a netoxické farmaceuticky přijatelné přídatné soli jak organických tak anorganických kyselin.

Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou 2-(4-thiazolyl)benzimidazol, methyl-(butylkarbamoyl)-2-benzimidazolkarbamát a 2-methoxykarbonylaminobenzimidazol a sloučeniny, kde Y je chlór a X je vodík.

Tyto sloučeniny se připravují způsobem popsáním v U.S. patentu 3,738,995 Adams a kol. 12. června 1973. Thiazolylové deriváty se připravují způsobem, který popisuje Brown a kol., J. Am. Chem. Soc., 83, 1764 (1961) a Grenda a kol., J. Org. Chem., 30, 259, (1965).

C. Chemoterapeutické látky

Chemoterapeutické látky patří obecně do skupin látek vzájemně působících na DNA, antimetabolitů, látek vzájemně působících na tubulín, hormonálních látek a skupinu ostatních jako je aspargináza nebo hydroxyurea. Každá z těchto skupin chemoterapeutických látek se dále dělí podle typu aktivity nebo podle sloučeniny. Chemoterapeutické látky, které se používají sekvenčním způsobem v kombinaci s benzimidazolem zahrnují primárně látky ze skupiny látek vzájemně působících na DNA, antimetabolitů a látek vzájemně působících na tubulín. Detailní popis chemoterapeutických látek a jejich způsob podávání viz Dorr a kol. Cancer Chemotherapy Handbook, 2nd edition, str. 15 až 34, Appleton & Lange (Connecticut, 1994), obsaženo v odkazech.

Aby došlo k redukci nádorové hmoty nebo zastavení růstu nádorových buněk musí chemoterapeutická látka zabránit buněčné replikaci, ale musí také mít schopnost vlastní buňku uchránit. Takovéto látky patří mezi látky primárně působící na DNA jako je např. cisplatina a mezi látky působící na tubulín.

Mezi látky působící na DNA patří alkylační látky, jako např. cisplatina, cyklofosamid, altretamin; látky působící zlomy v DNA, jako je např. bleomycin; inhibitory vmezežené topoizomerázy II, jako je např. daktinomycin a doxorubicin; inhibitory nevmezežené topoizomerázy II, jako je např. etopozid a tenipozid, a látky vážící se na DNA, např. plikamycin.

Alkylující látky vytváří kovalentní vazby s buněčnou DNA, RNA a proteinovými molekulami a nižšími aminokyselinami, glutathionem a podobnými chemickými

sloučeninami. Obecně tyto alkylující látky reagují s nukleofilní částicí v buněčné hmotě, jako jsou amino skupiny, karboxy skupiny, fosfát, sulfohydrylové skupiny v nukleových kyselinách, bílkovinách, aminokyselinách nebo glutathionu. Mechanismus a úloha těchto alkylujících látek v léčbě zhoubných onemocnění nejsou doposud dobře objasněny. Mezi typické alkylující látky patří:

Dusíkaté yperity, jako např. chlorambucil, cyklofosfamid, izofosfamid, mechloretamin, melfalan a uracil yperit;

aziridiny jako např. thiotepa;

estery methansulfonové kyseliny, jako např. busulfan;

nitrozomočoviny, jako např. karmustin, lomustin a streptozocin;

platinové komplexy, jako např. cisplatina a karboplatina;

bioreduktivní alkylační látky, jako např. mitomycin, prokarbazin, dakarbazin a altretamin;

látky poškozující DNA řetězce zahrnují bleomycin;

inhibitory DNA topoisomerázy II zahrnují následující látky:

látky s interkalačním účinkem, jako např. amsakrin, daktinomycin, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin a mitoxantron;

látky s neinterkalačním účinkem, jako např. etopozid a tenipozid.

Látky vážící se na DNA, jako např. plikamycin,

Antimetabolity interferují s tvorbou nukleových kyselin jedním nebo dvěma hlavními mechanismy. Některé z léků blokují tvorbu deoxyribonukleosidových trifosfátů, které jsou bezprostředními prekursory pro DNA syntézu a tím tlumí replikaci DNA. Některé sloučeniny jsou dostatečně podobné purinům a pyrimidinům, že je mohou nahrazovat při tvorbě nukleotidů. Tyto obdobné látky je potom mohou nahradit v DNA a RNA místo jejich normálních protějšků. Zde použité antimetabolity zahrnují:

antagonisty kyseliny listové, jako např. metotrexát a trimetrexát;

antagonisty pyrimidinu, jako např. fluorouracil, fluorodeoxyuridin, CB3717, azacytidin, cytarabin a floxuridin;

antagonisty purinu zahrnují merkaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin, pentostatin, modifikované analogy cukrů zahrnují cyktrabin, fludarabin;

inhibitory ribonukleotidové reduktázy zahrnují hydroxymočovinu.

Látky působící na tubulín se váží na specifická místa tubulínu, bílkoviny, která polymerací vytváří buněčné mikrotubuly. Mikrotubuly jsou kritické strukturální buněčné jednotky. Když se působící látka naváže na protein, buňka nemůže vytvořit mikrotubuly. Látky působící na tubulín zahrnují vinkristin, vinblastin, jak alkaloidy tak i paklitaxel.

Hormonální látky a luteinizační hormony se obvykle nepoužívají k významnému zmenšení nádorové hmoty. Nicméně se mohou používat ve spojení s chemoterapeutickými látkami nebo benzimidazoly.

Látky blokující hormony jsou také užitečné v léčbě zhoubných nádorů. Používají se u hormonálně ovlivnitelných nádorů a jsou obvykle získávány z přírodních zdrojů. Zahrnují:

estrogeny, konjugované estrogeny a ethinylestradiol a diethylstilbestrol, chlorotrianisen, idenestrol;

progestiny jako např. hydroxyprogesteron kaproát, medroxyprogesteron a megestrol;

androgeny jako např. testosteron, testosteron propionát, fluoxymesteron, methyltestosteron;

Agonisté hormonů uvolňujících luteinizační hormon nebo antagonisté hormonů uvolňujících gonadotropiny se používají primárně k léčbě zhoubných nádorů prostaty. Zahrnují leuprolid acetát a goserelin acetát. Tyto látky zabraňují syntéze steroidů ve varlatech.

Antihormonální látky zahrnují:

antiestrogenní látky, jako např. tamoxifen,

antiandrogenní látky, jako např. flutamid; a

antiadrenální látky, jako např. mitotan a aminoglutethimid.

D. Potenciátory

„Potenciátory“ mohou být jakékoliv látky, které zlepšují a zvyšují účinnost farmaceutických látek a/nebo působí na imunitní systém. Jedním takovým potenciátorem je triprolidin a jeho cis-izomer, které se používají v kombinaci s chemoterapeutickými látkami a benzimidazolem. Triprolidin je popsán v U.S. patentu

5,114,95, 1 (1992). Další potenciátor je prokodazol, 1H-benzimidazol-2-propanová kyselina; [β -(2-benzimidazol)propionová kyselina; 2-(2-karboxyethyl) benzimidazol; propazol). Prokodazol je nespecificky účinná imunoprotektivní látka proti virovým a bakteriálním infekcím a může být použit ve sloučeninách zde nárokovaných.

Potenciátory mohou zlepšit účinnost benzimidazolových sloučenin a mohou se použít v bezpečném a účinném množství. Tyto kombinace se mohou podat pacientovi nebo zvířeti ústy, konečníkem, místně nebo parenterální cestou.

Antioxidační vitamíny jako např. kyselina askorbová, beta-karoten, vitamin A a vitamin E se mohou podávat se sloučeninami tohoto vynálezu.

E. Dávkování

Jakákoliv vhodná dávka může být podána dle způsobu tohoto vynálezu. Typ látek a nosičů a množství se liší v závislosti na druhu teplokrevného živočicha nebo člověka, tělesné hmotnosti a zhoubném nádoru, který se léčí. Rozsah a poměr používaných chemoterapeutických látek a benzimidazolů a jejich derivátů závisí na typu chemoterapeutické látky a druhu léčeného zhoubného onemocnění. Obecně je pro benzimidazoly vhodná dávka od 2 miligramů (mg) na kilogram (kg) tělesné hmotnosti až po 4000 mg na kg tělesné hmotnosti. Mohou se také použít i vyšší dávky až do 6000 mg na kg. S výhodou se používají benzimidazoly v dávkách od 15 mg až do 3000 mg/kg tělesné hmotnosti. Pro chemoterapeutické látky jsou vhodné nižší dávky, tzn. od 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti až do 400 mg/kg tělesné hmotnosti, i když se může použít dávka až 1500 mg/kg. Dávky jsou obecně pro člověka nižší než dávky pro malé teplokrevné savce, jako jsou myši. Dávková jednotka se skládá buď z jednoduché látky nebo její směsi s dalšími látkami, které tlumí zhoubné nádory. Dávková jednotka také obsahuje ředidla, nastavovačla, nosiče, apod. Jednotka je buď v pevné formě nebo ve formě gelu, jako např. pilulky, tablety, kapsle, liposomy apod. nebo v tekuté formě vhodné pro podání ústy, konečníkem, lokálně, nitrožilní injekcí nebo parenterální podání nebo injekcí přímo do nádoru nebo jeho okolí.

F. Lékové formy

Benzimidazoly a jejich deriváty a chemoterapeutické látky se obvykle smíchají s farmaceuticky přijatelným nosičem. Tento nosič může být tuhý nebo tekutý nebo ve formě liposomu a forma se obecně vybírá na základě způsobu podávání jednotlivého léku. Aktivní látka se společně podává ve formě tablety nebo kapsle, liposomu, nebo ve formě prášku nebo v tekuté formě. Příkladem vhodných tuhých nosičů jsou laktóza, sacharóza, želatina a agar. Kapsle nebo tablety se snadno vyrábí a snadno se polykají nebo žvýkají; mezi další tuhé formy patří granule nebo volně sypané prášky. Tablety mohou obsahovat vhodná pojiva, mazací oleje, ředidla, rozmělnující látky, barviva, příchutě, ztekucovadla a rozvolňovadla. Příkladem vhodných tekutých lékových forem jsou vodné roztoky nebo suspenze, farmaceuticky přijatelné tuky a oleje, alkoholy a další organická rozpouštědla, včetně esterů, emulzí, sirupů nebo elixírů, suspenzí, roztoků a/nebo suspenzí z nešumivých granulí a šumivé preparáty z šumivých granulí. Takovéto tekuté lékové formy mohou obsahovat např. vhodná rozpouštědla, konzervační přípravky, emulgátory, suspendující látky, ředidla, sladidla, zahušťovadla a rozvolňovadla. Lékové formy k podávání ústy obsahují volitelně příchutě a barviva. Parenterální a nitrožilní formy také obsahují minerály a jiné látky tak, aby byly slučitelné s vybraným druhem injekce nebo cílovým systémem.

Specifické příklady farmaceuticky přijatelných nosičů a mast'ových základů tohoto vynálezu, které se používají k výrobě lékových forem pro podávání ústy, popsal v U.S. patentu č. 3,903,297 Robert 2. září 1975. Pracovní postupy a sloučeniny pro výrobu lékových forem použité v tomto vynálezu jsou popsány v následujících odkazech: 7 Modern Pharmaceutics, kapitola 9 a 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979), Lieberman a kol., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981), a Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976).

G. Způsob léčby

Způsobem léčby může být jakýkoli vhodný způsob, který je účinný v léčbě jednotlivých zhoubných a nezhojných nádorů. Léčba může být podávána ústy, konečníkem, místně, parenterálně nebo nitrožilně nebo injekcí přímo do nádoru, apod.

Způsob podávání účinného množství je různý a závisí na druhu léčeného nádorového onemocnění. Má se za to, že je výhodnější parenterální způsob léčby, kdy se podávají benzimidazolové látky nitrožilně, podkožně nebo nitrosvalově. Jsou vyrobeny pomocí vhodného nosiče, přídatné látky inhibující zhoubné nádory nebo látky nebo ředidla, které se používají k usnadnění podávání látek u teplokrevných živočichů.

S výhodou se podává nejprve chemoterapeutická látka, aby došlo k významnému zmenšení velikosti zhoubného nádoru nebo nádorové hmoty. Toto trvá 3 až 14 dní. Zmenšení nádoru nebo množství nádorových buněk dosahuje 50% původní velikosti. Radiační léčba se používá v kombinaci s chemoterapeutickou léčbou. Jakmile dojde ke zmenšení nádoru, podává se benzimidazol. Vzhledem k tomu, že se jedná o relativně bezpečné látky, mohou se dle potřeby podávat 14 až 365 dní tak, aby se zachovala účinnost zmenšování znovu narůstajícího zhoubného bujení.

Následující příklady jsou ilustrační a nemají limitovat tento vynález.

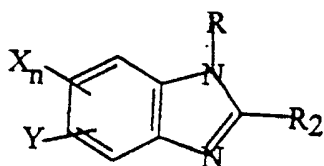
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

U myšího modelu zhoubného nádoru prsu se zvířatům podává cytoxan, aby došlo k významnému zmenšení nádorové hmoty. Karbendazim byl podáván myším do jednotlivých nohou v dávkách 4000, 5000 a 6000 mg/kg tělesné hmotnosti. Nádor dále zmenšoval svoji velikost a jeho opakovaný růst byl omezen dokonce i po 180 dnech léčby karbendazimem. Růst byl závislý na dávce. U kontrolní skupiny léčené cytoxanem došlo k opakovanému růstu po 100 dnech; a po stimulaci estrogenem došlo po 115. dni k rychlému růstu. Dokonce i po estrogenní stimulaci u zvířat léčených karbendazimem nedošlo k významné změně nádorové hmoty. Po 130 dnech byl myším, které byly dříve léčeny cytoxanem, podáván karbendazim (v dávce 4000, 5000 a 6000 mg/kg tělesné hmotnosti). Nádor dále zmenšoval svoji velikost a jeho opakovaný růst byl omezen dokonce i po 180 dnech.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Soubor léků pro léčbu zhoubných, který obsahuje kombinaci dvou léků, kde prvním lékem je bezpečné a účinné množství chemoterapeutické látky, která se podává první, aby v dané dávce došlo k významnému zmenšení zhoubného nádoru a druhým lékem je bezpečné a účinné množství farmaceutické látky, která se používá k pokračovací léčbě zhoubného nádoru a obsahuje benzimidazol, který je vybrán ze skupiny látek obecného vzorce I:

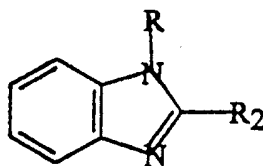


(I),

*nl 70
léčba*

kde X je vodík, halogen, alkyl o méně než 7 atomech uhlíku nebo alkoxy skupina o méně než 7 atomech uhlíku; n je pozitivní celé číslo menší než 4; Y je vodík, chlor, nitro, metyl nebo etyl skupina; a R je vodík, CONHR₃, kde R₃ je alkyl o méně než 7 atomech uhlíku, nebo alkylová skupina o 1 až 8 atomech uhlíku, a R₂ je 4-thiazolyl nebo NHCOOR₁, kde R₁ je alifatický uhlovodík o méně než 7 atomech uhlíku nebo farmaceuticky přijatelné přídavné soli organických nebo anorganických kyselin.

2. Souprava podle nároku 1, kde souprava obsahuje 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti až 4000 mg/kg tělesné hmotnosti zmíněné chemoterapeutické látky a 2 mg/kg tělesné hmotnosti až 4000 mg/kg tělesné hmotnosti zmíněného léku benzimidazolu.
3. Souprava podle nároku 1 nebo 2, kde zmíněný lék benzimidazol je vybrán ze skupiny látek obecného vzorce II:



(II),

kde R je vodík a R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z NHCOOR_1 , kde R_1 je methyl, ethyl, nebo isopropyl nebo farmaceuticky přijatelné přídatné soli jak organických tak anorganických kyselin.

4. Souprava podle nároku 1, 2 nebo 3, kde zmíněná chemoterapeutická látka je vybrána ze skupiny skládající se z látek působících na DNA, antimetabolitů a látek působících na tubulin.
5. Souprava podle nároku 4, kde zmíněná chemoterapeutická látka je vybrána ze skupiny látek obsahujících asparaginasu, hydroxymočovinu, cisplatinu, cyklofosamid, altretamin; bleomycin, daktinomycin, doxorubicin, etopozid, tenipozid a plikamycin.
6. Souprava podle nároku 4, kde zmíněná chemoterapeutická látka je vybrána ze skupiny látek obsahujících metotrexát, fluorouracil, fluorodeoxyuridin, CB3717, azacytidin, cytarabin, floxuridin, merkaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin, pentostatin, cyktrabin a fludarabin.
7. Souprava podle nároku 4, 5 nebo 6, kde zmíněná chemoterapeutická látka je ve formě liposomálních částic.
8. Souprava podle nároku 7, kde zmíněný benzimidazol je v tekuté formě vybrané ze skupiny, která obsahuje vodné roztoky, alkoholové roztoky, emulze, suspenze a suspenze vytvořené z nešumivých a šumivých přípravků a suspenze ve farmaceuticky přijatelných tučných nebo olejích.
9. Souprava podle nároku 7, kde zmíněná chemoterapeutická látka je vybrána ze skupiny obsahující taxol nebo cisplatinu a kde druhým lékem je farmaceutická látka obsahující 2-methoxykarbonylaminobenzimidazol nebo farmaceuticky přijatelné přídatné soli organických nebo anorganických kyselin, kde zmíněná souprava se používá k léčbě zhoubného nádoru prsu u teplokrevných savců.

10. Souprava podle nároku 9, kde zmíněná chemoterapeutická látka je v dávce pro 3 až 14 denní léčbu a zmíněný 2-methoxykarbonylaminobenzimidazol je v dávce pro 3 až 365 denní léčbu.