

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

211 987 A9

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00727
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
121 247/911991. 05. 27. JP

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/44
A 61 K 31/495

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 654555 országkódja: AU
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak
az oltalmi idő számítása szempontjából
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 05. 22.
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Shirasaka, Tetsuhiko, Saitama (JP)
Fukushima, Masakazu, Shiga (JP)
Ohshimo, Hideyuki, Saitama (JP)
Shimamoto, Yuji, Shiga (JP)

(73) Szabadalmaz:

Taiho Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

**(54)Tumorelles hatás potencírozására és tumor kezelésére alkalmas készítmény,
eljárás és eszköz**

Az átmeneti oltalom az 1–7. igénypontokra vonatkozik.

A találmány tárgya

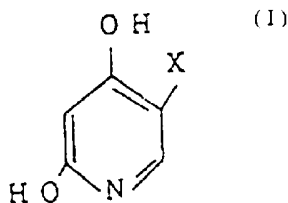
A találmány a tegafur daganatgátló hatását felerősítő készítményre, eljárásra és kitre, valamint tumor kezelésére alkalmas készítményre, eljárásra és kitre vonatkozik.

A technika állása

A 155215/1987 sz. vizsgált japán szabadalmi leírás (kokoku) olyan piridin-származékra vonatkozik, amely az 5-fluor-uracil (a továbbiakban 5-FU) és az 5-FU-származékok daganatgátló hatásának potenciózására alkalmazható. A kérdéses piridin-származék jellegzetessége, hogy az 5-FU koncentrációt fenntartja az élő szervezetben. Ismeretes ugyanakkor, hogy az 5-FU tartós jelenléte az élő szervezetben rendellenességet (gyulladást) okozhat a szájüregben, a gyomor-bélrendszer szöveteiben és hasonlóknban, mint az gyakran tapasztalható, ha 5-FU-t adnak folyamatos intravénás infúzióban önmagában.

A WO 90/07334 számon publikált nemzetközi szabadalmi leírás szerint ha oxonsavat (4,6-dihidroxi-1,3,5-triazin-2-karbonsav) alkalmaznak 5-FU-val vagy 5-FU-származékkal kombinációban, akkor az 5-FU vagy 5-FU származék okozta gyulladás előfordulása gátolt. Ebben az esetben azonban az 5-FU, illetve 5-FU-származék daganatgátló hatása is csökken. Az oxonsav tehát nem elégíti ki azt a feltételt, hogy a daganatgátló hatást potenciózni, a kóros mellékhatást pedig csökkenteni kell.

A találmány ismertetése az említett problémák miatt a jelen bejelentés feltalálói kiterjedt kutatást folytattak. hogy a tegafur daganatgátló hatását növeljék, s azt találták, hogy ha a tegafurt (I) általános képletű vegyülettel és oxonsavval vagy gyógyászati elfogadható sójával kombinációban alkalmazzák, akkor a tegafur daganatgátló hatása szignifikánsan megnő, s emellett mellékhatásait, így a gyulladást és hasonlót, sikerült elnyomni. Találmányunk alapját ez a felismerés képezi.



Az (I) általános képletben X halogénatomot vagy cianocsoportot jelent.

A találmány tárgya tehát daganatgátló hatást potenciózó készítmény, tegafurt gyógyászati hatásos mennyiségben tartalmazó daganatgátló hatású készítmény daganatgátló hatásának potenciózására, valamint a daganatgátló hatású készítmény mellékhatásainak csökkentésére, mely daganatgátló hatást potenciózó készítményre jellemző, hogy hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet a daganatgátló hatás felerősítéséhez szükséges mennyiségben, valamint oxonsavat vagy gyógyászati elfogadható sóját a mellékhatások csökkentéséhez szükséges mennyiség-

ben tartalmaz valamely gyógyászati elfogadható vítványaggal együtt.

A találmány tárgya továbbá daganatgátló hatású készítmény, melyre jellemző, hogy gyógyászati hatásos mennyiségben tegafurt, a daganatgátló hatás potenciózálásához szükséges mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet és a mellékhatás csökkentéséhez szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászati elfogadható sóját, valamint gyógyászati elfogadható vítványagot tartalmaz.

A találmány szerinti daganatgátló hatást potenciózó készítmény, illetve daganatgátló hatású készítmény az ismert daganatgátló hatású tegafur hatását felerősíti anélkül, hogy a mellékhatások vagy a toxicitás fokozódna.

A találmányunknál alkalmazott tegafur olyan gyógyszer, melynek ismert az a sajátosága, hogy az élő szervezetben aktiválódva egy hatásos prekursor, az 5-FU szabadul fel belőle.

A találmány tárgya továbbá eljárás 5-fluor-uracillal gyógyítható rákbetegség kezelésére emlősök esetében, *azzal jellemezve*, hogy az emlősnek gyógyászati hatásos mennyiségű tegafurt, a daganatgátló hatás potenciózálásához szükséges mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, valamint a mellékhatás csökkentéséhez szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászati elfogadható sóját adjuk be, és

eljárás tegafur daganatgátló hatásának potenciózására és mellékhatásainak szuppresszálására 5-fluor-uracil terápiával gyógyítható rákos betegeknek adagolt, gyógyászati hatásos mennyiségben tegafurt tartalmazó daganatgátló hatású készítmény esetében, *azzal jellemezve*, hogy a betegnek a daganatgátló hatás potenciózálásához szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászati elfogadható sóját adjuk be.

Más szóval a jelen találmány különösen olyan kezelési eljárásra vonatkozik, melyben egy tegafur terápiára szoruló rákos beteg kezelése gyógyászati hatásos mennyiségű tegafur adagolásával történik, *azzal a javító kiegészítéssel*, hogy a daganatgátló hatás potenciózása céljából a betegnek a daganatgátló hatás potenciózálásához szükséges mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet, a mellékhatások szuppresszálása céljából pedig a mellékhatások elnyomásához szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászati elfogadható sóját adjuk be.

A találmány szerint alkalmazott tegafur ismert vegyület, melyet ismert módszerekkel, így pl. a 10510/1974 számú vizsgált japán szabadalmi publikáció szerint állíthatunk elő.

Az (I) általános képletű vegyületek valamennyien ismertek, és könnyen állíthatók elő ismert módszerekkel. Az X helyén halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek fluor-, klór-, bróm- és jódatomot tartalmazó vegyületek lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületek előnyös képviselői a 2,4-dihidroxi-5-klór-piridin, a 2,4-dihidroxi-5-ciano-piridin stb.

Az oxonsav is önmagában ismert vegyület. Alkalmas gyógyászati elfogadható sói savaddíciós sók

vagy bázisokkal alkotott sók lehetnek. Azon alkalmas savak példái, melyekkel savaddíciós sók képezhetők a sósav, a kénsav, a foszforsav, a hidrogén-bromid és más hasonló szerves savak, továbbá az oxálsav, a citromsav, a malonsav, a metánszulfonsav, a benzolsav és más hasonló szerves savak. Azon alkalmas bázikus vegyületek példái, melyekkel bázisokkal alkotott gyógyászatiilag elfogadható sók képezhetők, a nátrium-hidroxid, a kálium-hidroxid, a kalcium-hidroxid, a nátrium-karbonát, a kálium-hidrogén-karbonát, stb. Oxonsav helyett olyan anyagokat is használhatunk, melyekből az élő szervezetben oxonsav képződik, ilyenek például az oxonsav észterei.

A daganatgátló hatást potencírozó találmány szerinti készítményt úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet és az oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját egyetlen, vagy két külön preparátum formájában beadható a készítmény a tegafurral egyidejűleg, vagy attól függetlenül, mely tegafur tetszés szerinti dózisformára lehet kikészítve. Azaz a jelen találmány szerinti daganatgátló hatást potencírozó készítmény beadható a tegafurral egyidejűleg, azt megelőzően, vagy azt követően. A találmány szerinti daganatgátló hatást potencírozó készítményt előnyösen a tegafurral egyidőben, vagy azt megelőzően/követően 4 órán belül adjuk be a betegnek. Az (I) általános képletű vegyület és az oxonsav vagy gyógyászatiilag elfogadható sója beadható szimultán vagy külön-külön: az esetek bármelyikében azonban az az előnyös, hogy ha a beadás a tegafurral egyidejűleg vagy azt megelőzően/követően 4 órán belül történik. Általában az az előnyös, ha az (I) általános képletű vegyületet és az oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját egyszerre adjuk be, még ha külön preparátum formában vannak is.

A találmány szerinti hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet és oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó, a tegafur daganatgátló hatását potencírozó készítmény 1 mol (I) általános képletű vegyületre számítva, kb. 0,1–10 mol, előnyösen kb. 0,5–5 mol oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza.

A találmány szerinti, a daganatgátló hatást felerősítő készítménnyel, melyek tegafurral egyidőben, vagy a tegafur beadási időpontjától függetlenül adagolunk, különösen akkor érhetünk el jó eredményt, ha a találmány szerinti, a daganatgátló hatást potencírozó készítményt úgy adagoljuk, hogy 1 mol tegafurra kb. 0,1–5 mol, előnyösen kb. 0,1–1,5 mol (I) általános képletű vegyület és kb. 0,1–5 mol, előnyösen kb. 0,2–2 mol oxonsav vagy gyógyászatiilag elfogadható sója jusson.

A találmány értelmében a daganatgátló hatású készítményt úgy állítjuk elő, hogy a tegafurt összekeverjük a daganatgátló hatást potencírozó készítménnyel. Más szóval: a tumorgátló hatású készítmény három komponensű, nevezetesen hatóanyagként tegafurt, valamely (I) általános képletű vegyületet és oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza. Ezt a 3 hatóanyagot gyógyászatiilag elfogadható vivő-

anyaggal összekeverve tetszőleges dózisegységekben állítható elő a készítmény, melyet a betegnek beadunk.

A daganatgátló hatású készítmény, melynek három hatóanyaga a tegafur, az (I) általános képletű vegyület és az oxonsav vagy gyógyászatiilag elfogadható sója, úgy alkalmazható, ha kb. 0,1–5 mol, előnyösen kb. 0,1–1,5 mol (I) általános képletű vegyület és kb. 0,1–5 mol, előnyösen kb. 0,2–2 mol oxonsav vagy gyógyászatiilag elfogadható sója jut 1 mol tegafurra.

A daganatgátló hatású készítményben az (I) általános képletű vegyület és az oxonsav vagy gyógyászatiilag elfogadható sója aránya nincs különösebben megkötve, és a fenti hatások között az arány megfelelően megválasztható. Jó eredményt akkor érhetünk el, ha 1 mol (I) általános képletű vegyületre számítva kb. 0,1–10 mol, előnyösen 0,5–5 mol oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját alkalmazunk.

A találmány szerinti daganatgátló hatást potencírozó készítményt különböző dózisformákban úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyülethez és az oxonsavhoz, vagy gyógyászatiilag elfogadható sójához valamely gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagot adunk. A találmány szerinti daganatgátló hatást potencírozó készítményt előállíthatjuk úgy, hogy az az (I) általános képletű vegyület és az oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját egy preparátumban, vagy két külön preparátumban tartalmazza.

A találmány szerinti, a fent leírt módon előállított daganatgátló hatású készítmény egy preparátum formájában mind a tegafurt, mind a daganatgátló hatást potencírozó készítményt tartalmazza: ha két külön preparátum formájában állítjuk elő a készítményt, akkor az egyik preparátum a tegafurt, a másik a daganatgátló hatást potencírozó készítményt tartalmazza.

A fenti esetek bármelyikében a gyógyszerkészítményt nem-injekciós kiszerezésben, ismert módszerekkel, alkalmas gyógyászatiilag elfogadható vivőanyag felhasználásával állíthatjuk elő. Alkalmas vivőanyagok lehetnek azok, melyek általánosan használatosak a gyógyszerkészítmények előállításával, így pl. a töltőanyagok, ragasztóanyagok, szétesést elősegítő anyagok, simító- és csúsztatóanyagok, kenőanyagok, hígító- és kötőanyagok.

A találmány tárgya továbbá egy gyógyszerkészlet (kit), mely (I) általános képletű vegyületből és oxonsavból vagy gyógyászatiilag elfogadható sójából áll. Nevezetesen, a találmány egy olyan kitre vonatkozik, mely a tegafur daganatgátló hatását potencírozza, melékhatásait pedig elnyomja, s melyre jellemző, hogy

(i) valamely (I) általános képletű vegyületet tartalmaz a tegafur daganatgátló hatásának potencírozásához szükséges mennyiségben, és

(ii) oxonsavat, vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza, a tegafur melékhatásának csökkentéséhez szükséges mennyiségben, és az (i) és (ii) komponensek külön konténerben vannak elhelyezve.

Az (i) és (ii) komponensek előnyösen gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal formulált preparátum formájában vannak elkészítve.

A találmány tárgyához tartozik egy olyan gyógy-

szerkészlet (kit) is, mely tegafurból, valamint az (I) általános képletű vegyületet és oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó, a daganatgátló hatást potencírozó készítményből áll, akár egyetlen, akár két külön preparátumként elkészített formában. Közelebből megjelölve, a találmány tárgya emlősök rákbetegségének kezelésére alkalmas kit mely három komponensű, nevezetesen

(i) gyógyászatiilag hatásos mennyiségben tegafurt,

(ii) a tegafur daganatgátló hatásának potencírozásához szükséges mennyiségben (I) általános képletű vegyületet, és

(iii) a tegafur mellékhatásainak szuppresszálásához szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza; és

az (i), (ii) és (iii) komponensek úgy vannak 2 vagy 3 konténerben elhelyezve, hogy a tegafur (i) konténer különbözik az (ii) és (iii) komponensek konténerétől. A készletben az (ii) és (iii) komponensek lehetnek külön-külön konténerben, vagy az (ii) és (iii) komponensek keveréke lehet egyetlen konténerben.

Az (i), (ii) és (iii) komponensek előnyösen gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagot tartalmazó preparátumként vannak elkészítve.

A két komponens beadható egyidejűleg, de egy vagy két komponens beadható az elsőnek beadott komponens előtt vagy után is. A komponenseket előnyösen egyszerre adjuk be, eljárhatunk azonban úgy is hogy az elsőnek beadott komponens(ek)e)t megelőző/követő 4 órán belül adjuk be a még hiányzó komponens(ek)e)t. Legelőnyösebb a komponensek szimultán beadása, vagy a hiányzó komponens(ek)nek az első komponens(ek)e)t megelőző/követő 2 órán belüli beadása.

A találmány szerinti kitben a hatóanyagként tegafurt tartalmazó daganatgátló készítmény daganatgátló hatását az (I) általános képletű vegyületet és oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó, a daganatgátló hatást potencírozó készítmény akár egyetlen, akár külön-külön preparátum formájában szignifikánsan megnöveli, anélkül, hogy a toxicitási szint, így pl. a gyomor-bélrendszeri toxicitási megemelkedne.

A találmány tárgya továbbá a tegafur, az (I) általános képletű vegyület és az oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó kombináció alkalmazása emlősök rákbetegségének kezelésére, alkalmas olyan gyógyszerkészítmények előállítására, melyek megnövekedett daganatgátló hatással és csökkent mellékhatással rendelkeznek; illetve az (I) általános képletű vegyületet és oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazó kombináció alkalmazása olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek a tegafur daganatgátló hatását potencírozzák és a tegafur mellékhatásait elnyomják.

A találmány szerinti, emlősök között emberek malignus tumorainak kezelésére alkalmas, a daganatgátló hatást potencírozó készítmény, valamint a daganatgátló hatású készítmény kiszerezési formáinak megválasztásánál nincsenek speciális kötöttségek ha nem-injekciós kiszerezésről van szó. Így tetszés szerinti dozírozott

formát választhatunk a kezelés céljától függően. Orális adagolásra alkalmas gyógyszerformák pl. a tabletták, a bevont tabletták, labdacok, porok, granulátumok, kapszulák, oldatok, szuszpenziók, emulziók stb.; parenterális beadásra alkalmas kiszerezési formák pl. a kúpok, kenőcsök, plaszterek. Ezeket a gyógyszer előkészítés ismert módszereivel állíthatjuk elő.

Tabletta kialakításánál vivőanyagként különböző töltőanyagokat alkalmazhatunk, mint amilyenek a laktóz, a szacharóz, a nátrium-klorid, glukóz, karbamid, keményítő, kalcium-karbonát, kaolin, kristályos cellulóz, kovasav stb.; kötőanyagokat alkalmazhatunk, mint amilyenek az egyszerű szirup, a glukóz-oldat, a keményítő-oldat, a zselatin-oldat, a karboxi-metil-cellulóz, a sellak, a metil-cellulóz, a kálium-foszfát, a polivinil-pirrolidon stb.; szétesést elősegítő anyagokat alkalmazhatunk, mint amilyenek a száraz keményítő, a nátrium-alginát, az agar por, a laminaran por, a nátrium-hidrogén-karbonát, a kalcium-karbonát, a polioxi-etilén-szorbitán-zsír-sav-észterek, a nátrium-lauril-szulfát, a sztearinsav-monoglicerid, a keményítő, a laktóz stb.; szétesést gátló anyagokat alkalmazhatunk, mint amilyenek a szacharóz, a kakaóvaj, a hidrogénezett olaj stb.; abszorpciót elősegítő anyagokat alkalmazhatunk, mint amilyenek a kватerner ammónium bázisok, a nátrium-lauril-szulfát stb.; nedvesítőszereket alkalmazhatunk, mint amilyenek a glicerin, a keményítő; adsorbenseket alkalmazhatunk, mint amilyenek a keményítő, laktóz, kaolin, bentonit, kolloidális kovasav, stb.; csúsztatóanyagokat alkalmazhatunk, mint amilyenek a tisztított talkum, a sztearinsav sók, a porított borsav, a polietilén-glikol stb. Szükség esetén a tablettát bevonnattal látjuk el, így készíthetünk cukor bevonatú, zselatin bevonatú, enteroszolvens bevonatú, film bevonatú, vagy két- vagy többretegű tablettát.

Pirulák készítésénél vivőanyagként alkalmazhatunk pl. különböző töltőanyagokat, mint amilyenek a glukóz, a laktóz, a keményítő, a kakaóvaj, a keményített növényi olajok, a kaolin, a talkum, stb.; kötőanyagokat, mint amilyenek az arab mézgapor, a tragant mézga por, a zselatin stb.; és szétesést elősegítő anyagokat, mint amilyenek a laminaran, az agar stb.

Kúpok készítéséhez vivőanyagként alkalmazhatunk pl. polietilén-glikolt, kakaóvaját, nagy szénatomszámú alkoholokat és ezek észtereit, zselatint, félszintetikus glicerideket stb.

Kapszulákat úgy készíthetünk, hogy a daganatgátló hatást potencírozó készítményt önmagában, vagy a tegafurral együtt a fent felsorolt vivőanyagok bármelyikével összekeverjük, majd kemény zselatin kapszulába, lágy kapszulába vagy más kapszulába töltjük.

Paszták, krémek és gélek készítéséhez hígítóanyagként alkalmazhatunk pl. vazelint, paraffint, glicerint, cellulóz-származékokat, polietilén-glikolokat, szilikont, bentonitot stb.

Adott esetben a fenti preparátumok tartalmazhatnak színezőanyagokat, tartósítószeret, illatosító és ízesítőanyagokat, édesítőszeret, más gyógyszereket stb.

A daganatgátló hatást potencírozó készítményben hatóanyagként jelenlévő (I) általános képletű vegyület

és az oxonsav vagy gyógyászati lag elfogadható sója, mennyisége, továbbá a daganatgátló hatású készítményben hatóanyagként jelenlévő tegafur, az (I) általános képletű vegyület és az oxonsav vagy gyógyászati lag elfogadható sója, mennyisége a kiszerezési formától, a beadás módjától és az adagolási rendtől függően változhat és különösebb kötöttségek nélkül választható meg. Általában azonban a készítményben a hatóanyagok mennyisége 1–70 súly%.

A daganatgátló hatást potencírozó, továbbá a daganatgátló hatású találmány szerinti készítmények beadásmódja különösebb kötöttségek nélkül választható meg, amennyiben nem-injekciós készítményről van szó: így pl. intestinalis, orális, rektális, vagy bőrön való alkalmazás vagy hasonló jöhet számításba; a megfelelő beadásmódot a beteg életkorától, nemétől és egyéb tényezőktől függően, továbbá a tünetek súlyosságát figyelembe véve választjuk meg az adott kiszerezési módhoz igazodóan. Így pl. a tablettát, pirulát, oldatot, szuszpenziót, emulziót, granulátumot és kapszulát orálisan adjuk be. A kúpokat végbélen át adagoljuk, a kenőcsöket bőrre vagy a szájnyálkahártyára vagy hasonlóra juttatjuk.

A találmány értelmében az egyes gyógyszerkészítményekben lévő hatóanyagok dózisait a beadás módjától, a beteg életkorától, nemétől és egyéb tényezőktől függően, a betegség stádiumát figyelembe véve választjuk meg. Orális beadásmód esetén a humán felnőtt szokásos adagja kb. 0.1–100 mg/kg/nap, előnyösen kb. 1–30 mg/kg/nap a tegafur vonatkozásában; kb. 0.1–100 mg/kg/nap, előnyösen kb. 1–50 mg/kg/nap az (I) általános képletű vegyület vonatkozásában; és kb. 0.1–100 mg/kg/nap, előnyösen kb. 1–40 mg/kg/nap az oxonsav vagy gyógyászati lag elfogadható sója vonatkozásában. A találmány szerinti készítmények bármelyike beadható napi egy adagban vagy 2–4 részadagban. Kúp alkalmazása esetén a felnőtt betegnek kb. 1–100 mg tegafurnak megfelelő adagot adunk végbélen át napi egy vagy két alkalommal 6–12 órás szünetekkel.

A találmány szerinti készítményeket bármely olyan malignus tumor kezelésére használhatjuk, melyek 5-FU-val – mely az aktív prekursor – kezelhetők. Ilyenek a nyakon és a fejen előforduló daganatok, a gyomor, a vastagbél, a végbél, a máj, az epehólyag-epevezeték, a hasnyálmirigy, a tüdő, az emlő, a húgyhólyag, a prosztata, a méhnyak stb. daganatai.

Példák

A találmányt az alábbiakban részletesebben szemléltetjük farmakológiai tesztekkel, a daganatgátló hatást potencírozó készítmények előállítására vonatkozó példákkal és a daganatgátló hatású készítmények (mely daganatgátló hatást potencírozó készítményt és tegafurt tartalmaz) előállítására vonatkozó példákkal.

1. Farmakológiai teszt

(a) Teszt-szuszenziók előállítása; I.

Hidroxi-propil-metil-cellulóz 1%-os oldatában 2,0 mg/ml koncentrációban tegafurt (a továbbiakban: FT) és 0,73 mg/ml koncentrációban 2,4-dihidroxi-5-klórpipridint (a továbbiakban: CIDU) szuszpendálunk.

A szuszpenziót szobahőmérsékleten kb. 20 percig keverjük, majd jégthűtés közben 5 percig ultrahanggal kezeljük. Az így kapott FT-CIDU keveréket 1. teszt-szuszenzióknak nevezzük. A 2. és 3. teszt-szuszenziót úgy készítjük, hogy az 1. teszt-szuszenzióhoz mindaddig 1%-os hidroxipropil-metil-cellulóz-oldatot adunk, amíg a koncentráció FT-re nézve 1,0 mg/ml, illetve 0,5 mg/ml nem lesz.

(b) Teszt-szuszenziók előállítása; II.

Hidroxi-propil-metil-cellulóz 1%-os oldatában 2,0 mg/ml koncentrációban FT-t, 0,73 mg/ml koncentrációban CIDU-t és 1,95 mg/ml koncentrációban kálium-oxonátot szuszpendálnak. A szuszpenziót szobahőmérsékleten kb. 20 percig keverjük, majd jégthűtés közben 5 percig ultrahanggal kezeljük. Az így kapott FT-CIDU-kálium-oxonát keveréket 4. teszt-szuszenzióknak nevezzük. Az 5. illetve 6. teszt-szuszenziót úgy állítjuk elő, hogy a 4. teszt-szuszenzióhoz mindaddig 1%-os hidroxipropil-metil-cellulózt adunk, míg a koncentráció FT-re nézve 1,0 mg/ml illetve 0,5 mg/ml nem lesz.

(c) Teszt-szuszenziók előállítása; III.

A 7–12. teszt-szuszenziókat az I. és II. előállítási mód szerint állítottuk elő, azzal a különbséggel, hogy 1,46 mg/ml CIDU-t használtunk.

(d) Teszt-szuszenziók előállítása; IV.

1%-os hidroxipropil-metil-cellulóz oldatban UFT-t (a Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. terméke, mely az uracilt és FT-t 1:4 molarányban tartalmazza) szuszpendálunk; 3 szuszpenziót készítünk, melyek FT koncentrációi 1, 2 illetve 3 mg/ml. A szuszpenziókhöz kálium-oxonátot adunk rendre 0,975 mg/ml, 1,95 mg/ml, illetve 2,93 mg/ml koncentrációban. A szuszpenziókat szobahőmérsékleten kb. 20 percig keverjük, majd jégthűtés közben ultrahanggal kezeljük. Az így kapott UFT-kálium-oxonát keverékeket 13–15. teszt-szuszenzióknak nevezzük.

(e) Teszt-szuszenziók előállítása; V.

A 16–21. teszt-szuszenziókat az I. és II. előállítási módok szerint készítettük, azzal a különbséggel, hogy 0,58 mg/ml CICU-t használtunk.

(f) Rákellenes kísérlet

5 hetes Donryu törzsű hím patkányok hátába szubkután 2×10^4 Yoshida szarkóma sejtet transzplantáltunk. A transzplantáció után 24 órával az 1–21. szuszpenziókat orálisan adtuk be a patkányoknak 1 ml/100 g testsúly dózisban, napi egyszeri adagban. A kezelést 7 egymást követő napon át folytattuk. A rákos kontroll patkányok orálisan csak 1% hidroxipropil-metil-cellulóz-oldatot kaptak.

A tumor-transzplantációt követő 8. napon a patkányokat megöltük, a daganatot és a gyomor-bélrendszeri szöveteket a patkányokból eltávolítottuk. A daganatsúlyát megmértük és a tumor kisebbedés mértékét (%) a következő egyenletből számoltuk ki:

A tumor kisebbedési arány = $[1 - (T/C)] \times 100$, ahol T a teszt-szuszenzióval kezelt csoportban a daganat súlya (g) és C a kontroll-csoportban a daganat súlya (g).

A patkányokból kivett emésztőcsatornából met-

szeteket készítettünk és optikai mikroszkóp alatt figyeltük meg a gyulladás előfordulását és annak mértékét. A gyulladás előfordulásának mértékét a gyulladt helyek száma alapján négy fokozatba soroltuk: (-) ha nincs gyulladás; (+) ha kismértékű gyulladás van; (++) ha a gyulladás közepes mértékű; és (+++) ha a gyulladás nagymértékű. A szövetmintákat úgy készítettük, hogy a kivett emésztőcsatornát felnyitottuk, fiziológiás sóoldattal mostuk és 10%-os neutrális puffer-formalin oldatba mártva fixáltuk.

Megmértük a patkányok testsúlyát a transzplantációt megelőzően és a tumor-transzplantációt követő 8. napon, hogy a testsúlyváltozást (BWC) meghatá-

rozzuk. A terápiás indexet (TI) a következő egyenlet adja meg:

$$TI = BWC_{50} / ED_{50}$$

ahol BWC_{50} az az FT koncentráció, amelynél 50%-os a testsúlynövekedés a kontroll-csoportéhoz képest, és ED_{50} az az FT koncentráció, amelynél 50%-os a daganat súlyának növekedése a kontroll-csoportéhoz képest.

Az eredményeket a következő 1. táblázat mutatja. 10 UFT+kálium-oxonát beadásakor a tumor súlyának növekedése nem érte el az 50%-ot a kontroll-csoportéhoz képest, így ED_{50} értéket nem adtuk meg. Az 1. táblázatban az „oxo” rövidítés kálium-oxonátot jelent.

1. táblázat

Teszt-szuszpenzió	Gyógyszer (molarány)	Dózis* (mg/kg)	Tumorkisebbedési arány (%)	Terápiás index BWC_{50}/ED_{50}	Emésztőcsatorna rendelkezésének ellenesség
3	FT+CIDU (1:0,5)	5	16	1,28	-
2		10	73		
1		20	100		
6	FT+Oxo+CIDU (1:1:0,5)	5	36	2,50	-
5		10	65		
4		20	99		
9	FT+CIDU (1:1)	5	12	1,07	-
8		10	90		
7		20	100		
12	FT+Oxo+CIDU (1:1:1)	5	30	1,84	-
11		10	86		
10		20	99		
13	UFT+Oxo (1:1)	10	0	-	-
14		20	42		
15		30	24		
18	FT+CIDU (1:0,4)	5	28	0,76	-
17		10	20		
16		20	100		
21	FT+Oxo+CIDU (1:1:0,4)	5	0	>2,35	-
20		10	72		
19		20	99		

* Az FT mennyisége

2. Farmakológiai teszt

(a) Teszt-szuszpenzió előállítás; I.

1%-os hidroxipropil-metil-cellulóz-oldatban 50 3,0 mg/ml koncentrációban FT-és 1,02 mg/ml koncentrációban 2,4-dihidroxi-5-ciano-piridint (a továbbiakban CNDU) szuszpendálunk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten kb. 20 percig keverjük, majd jéghűtés közben 5 percig ultrahanggal kezeljük. Az így 55 kapott FT-CNDU keveréket 1. teszt-szuszpenzióknak nevezzük.

(b) Teszt-szuszpenzió előállítás; II.

1%-os hidroxipropil-metil-cellulóz-oldatban 60 3,0 mg/ml koncentrációban FT-t, 1,02 mg/ml koncent-

rációban CNDU-t és 2,93 mg/ml koncentrációban kálium-oxonátot szuszpendálunk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten kb. 20 percig keverjük, majd jéghűtés közben 5 percig ultrahanggal kezeljük. Az így kapott FT-CNDU-kálium-oxonát keveréket 2. teszt-szuszpenzióknak nevezzük.

(c) Rákellenes kísérlet

4 hetes ICR törzsrű hím egerek hátába szubkután 1×10^7 S-180 szarkóma sejteket transzplantáltunk. A transzplantáció után 24 órával az 1. és 2. teszt-szuszpenziókat orálisan adtuk be az egereknek 1,0 ml/100 g testsúly dózisban, napi egyszeri adagban. A kezelést 7 egymást követő napon át folytattuk. A rákos kontroll

egerek orálisan csak 1%-os hidroxipropilmetilcellulóz-oldatot kaptak.

Az egereket a tumor-transzplantációt követő 10. napon megöltük és a daganatot az egerekből a tumor súlyának megmérése céljából eltávolítottuk.

A tumor kisebbedési arány $= [1 - (T/C)] \times 100$, ahol T a teszt-szuspenzióval kezelt csoportban a daganat súlya (g) és C a kontroll-csoportban a daganat súlya (g).

Megmértük az egerek testsúlyát a tumor-transz-

lantációt megelőzően és a transzplantációt követő 10. napon. A testsúly változást (%) a következő egyenlet adja meg:

- 5 $\% \text{-os testsúlyváltozás} = (TBI/CBI) \times 100$, ahol TBI a teszt-szuspenzióval kezelt csoportban mért testsúly-növekedés és CBI a kontroll-csoportban bekövetkezett testsúly-növekedés.

Az eredményeket a következő 2. táblázat mutatja, melyben az „oxo” rövidítés kálium-oxonátot jelent.

2. táblázat

Teszt-szuspenzió	Gyógyszer (molarány)	Dózis (*) (mg/kg)	Tumor kisebbedési arány (%)	%-os testsúlyváltozás (%)
1	FT+CNDU (1:0,5)	30	58	56
2	FT+Oxo+CNDU (1:1:0,5)	30	62	89

* Az FT mennyisége

3. Farmakológiai teszt

(a) Teszt-gyógyszer előállítás; I.

Vadászkoókknak (beagle dog) testsúly kg-onként 6 mg FT és 1,74 mg CIDU keverékét adtuk be. A komponenseket rázva kevertük össze és állatgyógyászati célra készült zselatin kapszulába (No. 13, I, 1/8 ounce = 3,54 g) töltöttük a keveréket. Az így kapott FT-CIDU keveréket 1. teszt-gyógyszernek nevezzük.

(b) Teszt-gyógyszer előállítás; II.

Vadászkoókknak (beagle) testsúly kg-onként 6 mg FT, 1,74 mg CIDU és 5,88 mg kálium-oxonát keverékét adtuk be. A komponenseket rázva kevertük össze és állatgyógyászati célra készült zselatin kapszulába (No. 13, I, 1/8 ounce = 3,54 g) töltöttük. Az így kapott FT-CIDU-kálium-oxonát keveréket 2. teszt-gyógyszernek nevezzük.

(c) Teszt-gyógyszer előállítás; III.

Vadászkoókknak (beagle) testsúly kg-onként 20 mg FT és 44,8 mg uracil keverékét adtuk be. A komponenseket rázva kevertük össze és állatgyógyászati célra

készült zselatin kapszulákba töltöttük (No. 13, 1/8 ounce = 3,54 g). Az így kapott FT-uracil keveréket 3. teszt-gyógyszernek nevezzük.

(d) Farmakológiai teszt

- 25 9–10 kg-os hím beagle kutyáknak orálisan, erőltetve adtuk be az 1–3. tesztgyógyszereket. Az 1. és 2. teszt-gyógyszert 5 egymást követő napon napi egyszeri adagban, a 3. teszt-gyógyszert 5 egymást követő napon napi egyszeri adagban adtuk be.

- 30 Az orális kezelés időszakában megfigyelés alatt tartottuk az állatokat; a hányás és hasmenés (emésztési zavar) előfordulását figyeltük. A hasmenés mértéke (–) ha a széklet normális és a híg közötti konzisztenciájú; (+), ha a széklet nyálkás vagy folyós. A megfigyelést az utolsó kezelési napot követő napig folytattuk és megszámláltuk azokat a kutyákat, amelyeknél a megfigyelési időszakban legalább egyszer előfordult hányás vagy (+) mértékű hasmenés.

- 40 Az eredményeket a 3. táblázat mutatja, melyben az „oxo” rövidítés kálium-oxonátot jelent.

3. táblázat

Teszt-gyógyszer száma	Gyógyszer (molarány)	Dózis (*) (mg/kg)	A beadási alkalmak száma	Az állatok száma	Hányás előfordulása	Hasmenés előfordulása
1	FT+CIDU (1:0,4)	6	5	11	7/11	10/11
2	FT+Oxo+CIDU (1:1:0,4)	6	5	11	1/11	1/11
3	FT+Uracil (1:4)	20	4	6	6/6	0/6

* Az FT mennyisége

1. Gyógyszer formulálási példa: tablettá

CIDU	41 mg
Kálium-oxonát	60 mg
Keményítő	112 mg
Magnézium-sztearát	17 mg
Laktóz	45 mg
Összesen	275 mg

A fenti összetétellel, ismert módszerrel 275 mg-os tablettákat készítünk.

2. Gyógyszer-formulálási példa: tablettá

Tegafur	30 mg
CIDU	20 mg
Kálium-oxonát	30 mg
Keményítő	110 mg
Magnézium-sztearát	17 mg

<u>Laktóz</u>	43 mg
<u>Összesen</u>	250 mg
A fenti összetétellel, ismert módszerrel 250 mg-os tablettákat készítünk.	
3. Gyógyszer formulálási példa: tablettá	
CNDU	16 mg
Kálium-oxonát	60 mg
Laktóz	45 mg
Kristályos cellulóz	20 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
Talkum	4 mg
<u>Metil-cellulóz</u>	10 mg
<u>Összesen</u>	150 mg
A fenti összetétellel, ismert módszerrel 150 mg-os tablettákat készítünk.	
4. Gyógyszer formulálási példa: tablettá	
Tegafur	40 mg
CNDU	10 mg
Kálium-oxonát	38 mg
Laktóz	54 mg
Kristályos cellulóz	20 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
Talkum	3 mg
<u>Metil-cellulóz</u>	10 mg
<u>Összesen</u>	180 mg
A fenti összetétellel, ismert módszerrel 180 mg-os tablettákat készítünk.	
5. Gyógyszer formulálási példa: granulátum	
CIDU	50 mg
Kálium-oxonát	150 mg
Laktóz	340 mg
Kukorica keményítő	450 mg
<u>Hidroxi-propil-metil-cellulóz</u>	10 mg
<u>Összesen</u>	1 000 mg
A fenti összetétellel, ismert módszerrel granulátumokat készítünk.	
6. Gyógyszer formulálási példa: granulátum	
Tegafur	200 mg
CIDU	50 mg
Kálium-oxonát	150 mg
Laktóz	340 mg
Kukorica keményítő	450 mg
<u>Hidroxi-propil-metil-cellulóz</u>	10 mg
<u>Összesen</u>	1 200 mg
A fenti összetétellel, ismert módszerrel granulátumokat készítünk.	
7. Gyógyszerformulálási példa: kúp	
Tegafur	300 mg
CIDU	300 mg
Kálium-oxonát	400 mg
<u>Witepsol W-35</u>	900 mg
<u>Összesen</u>	1 900 mg
A fenti összetétellel, ismert módszerrel kúpokot készítünk.	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Daganatgátló hatást potencírozó készítmény, tegafur gyógyászatiilag hatásos mennyiségben tartalma-

zó daganatgátló hatású készítmény daganatgátló hatásának felerősítésére, valamint a daganatgátló hatású készítmény mellékhatásainak szuppresszálására, mely daganatgátló hatást potencírozó készítményre jellemző, hogy hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet – ebben a képletben X halogénatomot vagy cianocsoportot jelent – a daganatgátló hatás felerősítéséhez szükséges mennyiségben, valamint oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a mellékhatások szuppresszálásához szükséges mennyiségben tartalmazza valamely gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti daganatgátló hatást potencírozó készítmény, amely 1 mol (I) általános képletű vegyületre számolva – ebben a képletben X jelentése az 1. igénypontban megadott – kb. 0,1–10 mol oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza.

3. Az 1. igénypont szerinti daganatgátló hatást potencírozó készítmény, amely 1 mol (I) általános képletű vegyületre számolva – ebben a képletben X jelentése az 1. igénypontban megadott – kb. 0,5–5 mol oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza.

4. Daganatgátló hatású készítmény, amely gyógyászatiilag hatásos mennyiségben tegafurt, a daganatgátló hatás potencírozásához szükséges mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet – ebben a képletben X halogénatomot vagy cianocsoportot jelent – a mellékhatások szuppresszálásához szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját és valamely gyógyászatiilag elfogadható vivőanyagot tartalmaz.

5. A 4. igénypont szerinti daganatgátló hatású készítmény, amely 1 mol tegafurra számolva kb. 0,1–5 mol (I) általános képletű vegyületet – ebben a képletben X jelentése a 4. igénypontban megadott – és kb. 0,1–5 mol oxonsavat vagy gyógyászatiilag fogadható sóját tartalmazza.

6. A 4. igénypont szerinti daganatgátló hatású készítmény, amely 1 mol tegafurra számolva kb. 0,1–1,5 mol (I) általános képletű vegyületet – ebben a képletben X jelentése a 4. igénypontban megadott – tartalmaz.

7. A 4. igénypont szerinti daganatgátló hatású készítmény, amely 1 mol tegafurra számolva kb. 0,2–2 mol oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza.

8. Eljárás emlősök rákbetegségének kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy az emlősnek gyógyászatiilag hatásos mennyiségben tegafurt, a daganatgátló hatás potencírozásához szükséges mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet – ebben a képletben X az 1. igénypontban megadott jelentésű – és a mellékhatás szuppresszálásához szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját adjuk be.

9. Eljárás tegafur daganatgátló hatásának potencírozására és mellékhatásainak szuppresszálására 5-fluor-uracil terápiával gyógyítható rákos betegeknek adagolt gyógyászatiilag hatásos mennyiségben tegafurt tartalmazó daganatgátló készítmény esetében, *azzal jellemezve*, hogy a betegnek a daganatgátló hatás potencíro-

zásához szükséges mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet – ebben a képletben X az 1. igénypontban megadott jelentésű – és a mellékhatások szuppresszáálásához szükséges mennyiségben oxonsavat vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját adjuk be.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületből – ebben a képletben X az 1. igénypontban megadott jelentésű – a daganatgátló hatás potenciózásához szükséges mennyiséget és az oxonsavból vagy gyógyászatiilag elfogadható sójából a mellékhatások elnyomásához szükséges mennyisé-

get a daganatgátló hatású készítmény beadását megelőző/követő 4 órán belül adjuk be a betegnek.

- 5 11. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületből – ebben a képletben X az 1. igénypontban megadott jelentésű a daganatgátló hatás potenciózásához szükséges mennyiséget és az oxonsavból vagy gyógyászatiilag elfogadható sójából a mellékhatások elnyomásához szükséges mennyiséget a daganatgátló hatású készítmény beadásával egyidejűleg adjuk be a betegnek.
- 10 (1 képlet)