

76.404/DE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Arginin használata gyógyszer előállításában a gyógyszerek
intravénás beadásával társuló mellékhatások megelőzésére és
kezelésére

KIVONAT

A találmány az arginin ^{alkalmazására} ~~használatára~~ vonatkozik, részlete-
sebben intravénás ^{alkalmazáshoz} ~~használatához~~ injektálható készítményekre,
melyek az intravénás beadás után a gyógyszer extravazációjával
társuló mellékhatások megelőzésére és kezelésére szolgálnak.

jellemző ábra nincs



Dr. BOROS ISTVÁN

2003. 10. 25

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

76.404/DE

A2 KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

alkalmazása

Arginin ~~használat~~ gyógyszer előállításában a gyógyszerek
intravénás beadásával társuló mellékhatások megelőzésére és
kezelésére

A jelen találmány arginin használatára vonatkozik, részletesebben egyes gyógyszerek injektálható kissereléseinak intravénás beadásával társuló mellékhatásainak megelőzésére és kezelésére.

A terápiában ismeretes, hogy számos gyógyszer intravénásan beadva legalább potenciálisan az injektálás helyén extravazációkor vaszkuláris károsodást és a környező szövetben fekélyes károsodásokat okozhat. Intravaszkuláris beadáskor fellépő extravazációkor folyadék kiáramlás figyelhető meg, tipikusan a vér, az injektált oldat, vagy mindkettő keveréke a véredényből vagy a nyirokedényből a környező perivaszkuláris szövetbe jut.

Az extravazáció jelensége számos helyzetben előfordulhat, például véletlenül, a tű vénába juttatásakor, hibás elhelyezés esetében a gyógyszer intravénás beadásával, minek következtében a bevitt oldat a perivaszkuláris szövetbe jut.

Alternatívaként az extravazáció bekövetkezésének lehetősége a vénák esetében igen kicsiny, amit például befolyásolhat a beadás sebessége és/vagy az injektált oldat térfogata vagy más, az előző gyógyszer beadásból vagy sérülésből adódó helyzet.

A gyógyszerek extravazációja intravénás beadásnál fekélyesedéshez vezet, mely különösen fájdalmas és kiterjedt lehet, és amely néhány esetben a kérdéses szövet műtéti eltávolítását igényli.

A gyógyszer intravénás beadásával társuló extravazációs jelenség különösen akkor nyilvánvaló, amikor kemoterápiában citotoxikus antineoplasztikus szereket használunk, erről a szakirodalomban széles körben beszámoltak [Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol., 13, A1627 (1994); Seminars in Oncology, 27(3), 347-361 (2000); Drug Safety, 12(4), 245-255 (1995); Nuritinga: An electronic journal of nursing ISSN 1440-1541 <http://www.healthsci.utas.edu.au/nursing/nuritinga/vol2/stoios.html>].

A fenti kemoterápiás szereken kívül akár a szintetikus, akár a természetes forrásból származó, vagy más intravénásan beadható gyógyszer osztályok ezt a károsító hatást kifejthetik, ha extravazációt követően a perivaszkuláris szövetekkel érintkezésbe kerülnek.

Ebben az esetben például antibiotikumokra, antifungális szerekre és szedatív anyagokra gondolunk.

Általánosabban az extravazációt követően ulceratív sérüléseket okozó vegyületek közé az antineoplasztikus szereket, mint például tubulin antagonisták, alkilező szereket, antibiotikumokat, antimetabolitokat, topoizomeráz inhibitorokat, angiogenezis inhibitorokat és platinaszármazékok tartoznak. Továbbá a fenti mellékhatások például olyan szereknél is előfordulhatnak, mint az

antivirális vagy vazo-szupresszáns szereknél és a benzodiazepineknél. Ebben a vonatkozásban az extravazációval ulceratív sérüléseket okozó vegyületek közé például a következők tartoznak: amsacrine, vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine, gemcitabine, etoposide, dacarbazine, streptozocin, daunorubicin, idarubicin, epirubicin, doxorubicin, alkiciklin(4-demetoxi-3'-deamino-3'-aziridinil-4'-metilszulfonil-daunorubicin (belső kódja: PNU 159548), plicamycin, penicillin, vancomycin, kloramfenicol, bleomycin, mitomycin, actinomycin D, paclitaxel, docetaxel, Sugen SU-5416, Sugen SU-6668, amphotericin B, cisplatin, carboplatin, iphosphamide; fluorouracil, mechlorethamin, mustine, carmustine, estramustine, irinotecan, topotecan, epinefrin, norepinefrin, dopamin, dobutamine.

Az ilyen léziók/fekélyesedések megelőzésében és kezelésében klinikai és bizonyos hatékonysági szempontból konszolidált terápiák nincsenek, melyek a legsúlyosabb esetekben és a megfelelő kezelések nélkül a kérdéses szövet nekrozisát is okozhatják.

Ugyan található néhány lehetséges gyógyszer, melyről a szakirodalomban tudott, hogy az extravazációt követő sérülés helyi toxicitását csökkenti. Például ilyen a dimetilszulfoxid helyi beadása az antraciklin vagy a mitomicin extravazációjakor [Seminars in Oncology, 27(3), 347-361 (2000)], az alkaloidok beadása után a helyi hialuronidáz injekció után [Proc. Annu. Meet. Am. Chem. Soc. Clin. Oncol., 13, A1627(1994)] vagy

mechlorethamine után a nátrium-tioszulfát helyi beadása [Drug Safety, 12(4), 245-255(1995)].

Ahogy arról már korábban beszámoltak, a legtöbb kedvezőtlen esetben, melyekben a fenti gyógyszerek a kívánt hatást nem érik el, a plasztikai műtét marad az egyedüli beavatkozási mód.

A terápiás szerek intravénás beadásával társult nem kívánt hatások minimalizálását megcélzó készítmények, ami az extravazáció ulceratív hatására lép fel, a szakirodalomban felvetődtek. A hagyományos kiszerezésekkel szemben ilyenek például az antraciklin liposzómás kiszerezései [Journal of Controlled Release, 53(1-3), 275-279(1998)] és a parenterális beadáshoz kialakított ciklodextrin kiszerezések [Supergen Inc.: 5,804,568 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés].

Viszont az is közismert, hogy a különböző aktív gyógyszerek liposzómába zárása, valamint ciklodextrinekkal társítása ill. azokba beépítése, általában a terápiás szer farmakokinetikai profiljának figyelemre méltó megváltozásához vezethet.

Meglepetésünkre azt találtuk, hogy az arginin (The Merck Index, XII. kiadás, No. 817) néhány gyógyszer intravénás beadásával társuló extravazációs mellékhatások megelőzésében és kezelésében különösen hatásos.

A bázisos aminosavak használatát, részletesebben az arginin használatát, az estramustine intravénás kiszerezéseinek gyártásában a szakirodalomban közzétették [WO 01/19372 számú szabadalmi bejelentés].

Ahogy arról beszámoltak az arginin a troboflebitisz ellen fejtí ki hatását, amiről köztudott, hogy az estramustine intravénás injektlási helyén fordul elő.

Ezért a jelen találmány tárgya az arginin és gyógyszerészeti-leg elfogadható sóinak használata olyan gyógyszerek gyártásában, melyeket a gyógyszerek intravénás beadásával társuló extravazáció mellékhatásainak megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatunk.

A jelen találmány előnyben részesített megvalósítási formája szerint az arginin szakkifejezés alatt lényegében az optikailag aktív L-arginint értjük, szabadon megválaszthatóan parenterális beadáshoz gyógyszerészetileg elfogadható sójában.

A gyógyszerészetileg elfogadható sók közé a következők tartoznak: savaddíciós sók szerves vagy szervetlen savakkal, mint például sósav, glutaminsav és aszparaginsav. Előnyösen a jelen találmány arginint vagy arginin hidrokloridot használ.

Az arginint és gyógyszerészetileg elfogadható sóit jellemző biztonsági és tolerálhatósági profilhoz az alkalmazhatóság könnyű lehetőségéhez és sokoldalúságához a jelen találmány eredményei különösen előnyösek számos gyógyszer terápiás alkalmazásában és azok intravénás beadásában.

A jelen találmány előnyben részesített megvalósítási formája szerint az arginin különösen előnyös az antitumor aktivitású gyógyszer intravénás beadásával társuló perivaszkuláris sérülések megelőzésében és kezelésében, ilyen gyógyszerek például a következők: tubulin antagonisták, alkilező szerek, antibiotiku-

mok, antivirális szerek, antimetabolitok, topoizomeráz inhibitorok, angiogenezis gátlók és platinaszármazékok.

Ebből a szempontból különösen előnyben részesítjük az antitumor terápiában az arginin használatát, mely antraciklinek és származékaik beadását foglalja magában, mint például doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkycyclin (4-demetoxi-3'-deamino-3'-aziridinil-4'-metilszulfonil-daunorubicin(belső kódja: PNU 159548), taxánok, mint például paclitaxel és docetaxel; estramustine-foszfát; Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668; akár egyedüli szerként, akár hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinációban.

Az arginin, a jelen találmány szerint, akár egyidőben, akár egymás után beadható a gyógyszerrel, melyet intravénása injekciónk.

Az első esetben az arginin a kisserelés komponenseként szerepelhet.

Példaként, az alkalmazott gyógyszer típusa szerint, az arginin az aktív tényezővel akár kombinációban, argininsó formában, akár kiegészítő adalékként előfordulhat, más parenterális használatú gyógyszerészeti kötőanyaggal együtt.

A kisserelések tipikus példája az estramustine-foszfát lehetséges extravazációját követő ulceratív jelenségek megakadályozására képes, ha azt intravénásan adják be az estramustine-foszfátot csak argininsó formában tartalmazó kisserelésként, ahogy azt a példában megadtuk.

Alternatívaként, ahogy azt a fentiekben jeleztük, az intravénás beadáskor az aktív alkotórészt tartalmazó oldatban az arginin kiegészítő elemként lehet jelen.

Ebben az esetben például az estramustine-foszfát intravénás beadását tartalmazó kezelésben az aktív anyag gyógyszerészetileg elfogadható sóként állítható elő, például N-metil-glukaminnal sóként, vagy ahogy azt másképpen ismerik megluminaként.

A fentiekben jelzetteken és az arginint jellemző biztonsági profilon túl, mindezek az aktív alkotóval kombinációban az injektálendő készítményekben jelen lehetnek, és így további alkotóként szerepelhetnek.

Az ilyen készítmények elkészítésében a szakirodalomban jártas szakemberek számára nyilvánvaló, hogy az aktív alkotóhoz képest több mint egy egyenérték arginin szükséges.

Mindezekből következik, hogy a készítmények intravénás használatához analóg megfontolások tehetők, amikor az aktív alkotórész nem az estramustine-foszfát, és bármely olyan esetben, amikor az extravazációt ulceratív jelenségek követik.

Ahogy azt a fentiekben jeleztük, az arginin az aktív tényezőtől függetlenül is beadható, ahogy az például a szakirodalomban a tioszulfát vagy a hialuronsav tartalmú oldatoknál helyi alkalmazáskor történik, amikor az extravazáció már megfigyelhető.

Ilyen esetben a fiziológiásan injektálható arginin oldat, szabadon megválaszthatóan más gyógyszerészetileg elfogadható só-

val együtt, a károsodó terület közelébe helyi injekcióként beadható a gyógyszer előzetes intravénás beadása után.

A preklinikai vizsgálatok, melyek az intravénásan beadásra kerülő gyógyszernél szükségesek, többféle helyi reakció kiértékelésére szolgálnak, melyek a gyógyszernek véletlenül a véredényeken kívül történő beadásakor lépnek fel. Az ilyen vizsgálatok például az alábbiakban leírt kísérleti modellek szerint hajthatók végre, melyek lehetővé teszik a irritáló/hisztológiai károsodást okozó intravénásan beadott gyógyszerek hatásainak kiértékelését, ha azok a vérereken kívülre kerülnek. Általában, még ha a gyógyszer helyi tolerabilitása az ismételt toxikológiai vizsgálatokban az injektálási hely klinikai és hisztológiai tanulmányozásával lehetővé is vált, mégis előnyben részesítjük az *ad hoc* vizsgálatot.

Ebből a szempontból az állatmodellekben kapott eredmények fontosak annak megítélésében, hogy a klinikai használatban a lehetséges véletlen extravazáció a beadási helyen az előzőekben említett kellemetlenségekhez vezethet-e. A lehetséges klinika helyzet utánzását szem előtt tartó modell általában a nyúl fülébe történő paravénás beadást (széli véna) foglalja magában.

Példaként a vizsgálati vegyület (0,3-0,5 ml) korlátozott mennyiségét a perivazális helyre injektáljuk; és az inokulációs helyet legalább egy hétig alaposan megfigyeljük.

Az injektálás helyén a lehetséges változások kiértékeléséhez a leghelyesebb és legvalószínűbb mód az "értékpont" rendszer használata.

A figyelem főleg az erithemára, a gyulladásos ödémára és a var megjelenésére, a fekélyesedésre vagy a felső rétegi léziókra terjed ki. Általában minden állat egyben kontroll is, és az ellenoldali fület pedig hordozóval kezeljük, mely az aktív tényezőt nem tartalmazó oldat.

A vizsgálati vegyület legmagasabb koncentrációja a klinikai gyakorlatban használt legmagasabb koncentrációt jelenti.

Általában két állatot áldozunk fel, az egyiket az akut fázisban, a gyógyszer beadása után (48-72 óra), míg a másikat a gyógyszer beadása után egy hét múlva.

Ezek után az összes injektálási helyen hisztológiai vizsgálatokat végzünk.

Ahogy arról a fentiekben beszámoltunk, az arginin az extravazációs sérülések megelőzésére és kezelésére a kisserelésben jelen lehet, akár egy vagy több aktív tényezővel kombinációban és/vagy azzal társulva, *per se* hagyományos fiziológiás kötőanyaggal együtt.

Az intravénás beadáshoz a gyógyszerészeti formák előállítása-
sakor a szóban forgó kissereléseket hagyományos technikákkal állítjuk elő és ezek a parenterális használatához gyógyszerészetileg elfogadható más kötőanyagokat is tartalmazhatnak, például nagyobb térfogatot biztosító szereket (például laktózt vagy mannitot), pH pufferelő anyagokat, antioxidánsokat, konzerválószer-
ket, ionerősséget beállító anyagokat és hasonlókat.

A következő példák a jelen találmány jobb bemutatására szolgálnak, anélkül, hogy ezzel bármely korlátozást tennénk.

1. Példa

Az estramustine-foszfát elkészítése argininnal

Csőröspohárba 300 mg estramustine-foszfátot mértünk, és 5 ml vízben mágneses keverés mellett diszpergáltuk. Ezek után az aktív tényező vizes oldatához keverés közben 101 mg arginin bázist adtunk hozzá, néhány perc elteltével tiszta oldatot kaptunk.

Az így elkészített oldatot ezek után 10 ml végtérfogatra vízzel hígítottuk, így az estramustine-foszfát végkoncentrációja 30 mg/ml, míg a argininé 10,1 mg/ml (mólarány 1:1). A fentiek szerint elkészített oldatot szűrővel megfelelően sterilizáltuk és az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve az állatokban levizsgáltuk.

2. Példa

Az estramustine-foszfát só előállítása argininnal keverten

Csőröspohárba 300 mg estramustine-foszfátot mértünk, és 5 ml vízben mágneses keverés mellett diszpergáltuk. Ezek után az aktív tényező vizes oldatához keverés közben 202 mg arginin bázist adtunk hozzá, és néhány perc elteltével tiszta oldatot kaptunk. A kapott lúgos oldat pH-ját sósav lassú adagolásával fiziológiás értékre (körülbelül 7,5-re) állítottuk be.

Az így elkészített oldatot ezek után 10 ml végtérfogatra hígítottuk vízzel, így az estramustine-foszfát végkoncentrációja 30 mg/ml, míg a argininé 20,2 mg/ml (mólarány 1:2). A fentiek



szerint elkészített oldatot szűrőssel megfelelően sterilizáltuk és az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve az állatokban levizsgáltuk.

3. Példa

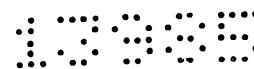
Az estramustine-foszfát só előállítása N-metil-glukaminnal és argininnal keverten

Csőrőspohárba 300 mg estramustine-foszfátot mértünk, és 5 ml vízben mágneses keverés mellett diszpergáltuk. Majd keverés közben az aktív tényező vizes diszperziójához 120,8 mg N-metil-glukamint adtunk hozzá, néhány perc múlva tiszta oldatot kaptunk. Az elkészített oldathoz keverés közben 202 mg arginin bázis és sav keverékét adtuk hozzá, így a pH megközelítőleg fiziológiás értéken maradt (körülbelül 7,5). Az így elkészített oldatot ezek után vízzel 10 ml végtérfogatra hígítottuk, így az estramustine-foszfát végkoncentrációja 30 mg/ml, míg a argininé 20,2 mg/ml (mólarány 1:2).

A fentiek szerint elkészített oldatot szűrőssel megfelelően sterilizáltuk és az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve az állatokban levizsgáltuk.

4. Példa

Az előző példában leírt készrelést úgy is előállítottuk, hogy a kereskedelembe beszerezhető Estracyt[®] - mely fiolánként 300 mg aktív tényezőt tartalmaz - liofilezett készrelését feloldottuk.



A kisserelés helyreállítását 10 ml oldattal végeztük, mely 20,2 mg/ml arginint tartalmazott, így a végkoncentráció 30 mg/ml estramustine-foszfát és 20,2 mg/ml arginin (mólarány 1:2).

A kereskedelmi liofilizátum feloldásához használt arginin oldatot úgy készítettük el, hogy megfelelő mennyiségű arginin bázis és sav elegyét 20,2 mg/ml végkoncentrációban feloldottuk és a pH-t a fiziológiás érték közelében tartottuk (körülbelül 7,5).

5. Példa

A doxorubicint és arginint 1:1 mólarányban tartalmazó kisserelés elkészítése

Egy 20 ml-es lombikba 40 mg doxorubicin hidrokloridot és 12 mg arginint mértünk. A keveréket ezek után 15 ml fiziológiás oldatban mágneses keverés közben feloldottuk (NaCl 0,9 ve-gyes%). Az így kapott oldathoz pH = 3 értékig sósavat adagol-tunk. Az így elkészített oldatot a fenti fiziológiás oldattal 20 ml végtérfogatra hígítottuk, így a doxorubicin végkoncentrációja 2 mg/ml, míg az arginin esetében 0,6 mg/ml (mólarány 1:1). Az előzőekben leírtaknak megfelelően elkészített oldatot, melyet szűréssel sterilizáltunk, állatokban az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve levizsgáltuk.

6. Példa

Doxorubicint és arginint 1:2 mólarányban tartalmazó kisserelés elkészítése

Az 5. példában leírtaknak megfelelő módon és kétszeres mennyiségű arginint, tehát 24 mg arginint és 40 mg doxorubicin hidrokloridot használva, egy olyan oldatot kaptunk, mely a doxorubicint az argininhez képest 1:2 molarányban tartalmazta.

A fentiek szerint elkészített oldatot szűréssel megfelelően sterilizáltuk és az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve az állatokban levizsgáltuk.

7. Példa

Intravénás használathoz Sugén SU 5416-ot és arginint 1:1 molarányban tartalmazó készítés elkészítése

Egy 20 ml-es beosztott lombikban 10 ml vizes NaCl (0,9 vegyes%) oldatot 10 ml vízzel hígítottunk, így 0,45 vegyes%-os nátrium-klorid oldatot nyertünk.

Ezek után 39,79 mg arginin hidrokloridot az oldatban feloldottunk, és az oldatot egyszerűen kézi rázással alakítottuk ki.

A nyert oldattal a Sugén SU 5416 vegyület oldatát hígítottuk, melynek összetétele a következő:

Vegyület	Mennyiség (vegyes%) a készítésben
Sugén SU 5416	0,45 %
PEG 400	45 %
Benzilalkohol	2
Cremophor EL	31,5 %
Vizes etanol	kiegészítés 1000 ml-re

A hígítást az aktív tényező egy részének keverésével hajtottuk végre, mely egy rész aktív tényezőt és két rész arginint tartalmazott, így olyan oldatot nyertünk, melyben a Sugen SU 5416 és az arginin molaránya 1:1.

A fentiek szerint elkészített oldatot szűréssel megfelelően sterilizáltuk és az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve az állatokban levizsgáltuk.

8. Példa

Intravénás használathoz Sugen SU 5416-ot és arginint 1:2 molarányban tartalmazó készítmény elkészítése

A 7. példában leírtaknak megfelelően dolgoztunk, azzal az eltéréssel, hogy 79,58 mg arginin hidrokloridot használtunk, így olyan oldatot nyertünk, melyben a Sugen SU 5416 és az arginin molaránya 1:2.

A fentiek szerint elkészített oldatot szűréssel megfelelően sterilizáltuk és az extravazációt követően helyi tolerabilitásra nézve az állatokban levizsgáltuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az arginin és gyógyszerészetileg elfogadható sójának használata az intravénás beadás után a gyógyszer extravazációjával társuló mellékhatások megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerek előállításában.

2. Az 1. igénypont szerinti használat, melyben az arginin bázisos vagy hidroklorid sóformában fordul elő.

3. Az 1. igénypont szerinti használat, melyben az intravénásan beadott gyógyszer antineoplasztikus szer.

4. A 3. igénypont szerinti használat, melyben az antineoplasztikus szert a következők közül választjuk ki: alkilező szerek, antibiotikumok, antivirális anyagok, antimetabolitok, topoizoméráz inhibitorok, angiogenezis inhibitorok és platinaszármazékok, akár egyedüli szerként, akár hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinációban.

5. A 3. igénypont szerinti használat, melyben az antineoplasztikus szert a következők közül választjuk ki: doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkycyclin (4-demetoxi-3'-deamino-3'-aziridinil-4'-metilszulfonil-daunorubicin (belső kódja: PNU 159548), paclitaxel és docetaxel; estramustinefoszfát; Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668; és gyógyszerészetileg elfogadható sói, akár egyedüli szerként, akár hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinációban.

6. Az 5. igénypont szerinti használat, melyben az antineoplasztikus szer az estramustin-foszfát, a doxorubicin vagy a Sugén SU 5416, és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

7. Intravénás beadáshoz összetétel használata, mely antineoplasztikus szert és arginint tartalmaz, az antitumor gyógyszerek elkészítésében, melyek a szóban forgó antineoplasztikus szer extravazációja okozta mellékhatásokat megelőzik vagy kezelik.

8. A 7. igénypont szerinti használat, melyben az antineoplasztikus szert a következők közül választjuk ki: doxorubicin, Sugén SU 5416, estramustin-foszfát és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

9. A 7. igénypont szerinti használat, melyben az arginin bázisos formában vagy gyógyszerészetileg elfogadható só formában fordul elő.

10. A 7. igénypont szerinti használat, melyben az antineoplasztikus szer argininsó formában szerepel.

11. Antitumor terápiás termék vagy készlet, mely a következőket tartalmazza:

- i) antineoplasztikus szer intravénás kiserelése; és
- ii) az arginin vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójának parenterális kiserelése;

a fenti antineoplasztikus szer extravazációjával társuló mellékhatások megelőzésére vagy kezelésére.

12. Eljárás intravénás úton beadott antineoplasztikus szer extravazációjával társuló mellékhatások megelőzésére vagy kezelésére, azzal jellemezve, hogy az arra rászoruló emlőbe a

szóban forgó antineoplasztikus szer és az arginin beadását foglalja magában.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben az arginin bázisos formában vagy gyógyszerészetileg elfogadható só formában fordul elő.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben az antineoplasztikus szert a következők közül választjuk ki: tubulin antagonisták, alkilező szerek, antibiotikumok, antimetabolitok, topoizomeráz inhibitorok, angiogenezis inhibitorok és platinaszármazékok, akár egyedüli szerként, akár hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinációban.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, melyben az antineoplasztikus szert a következők közül választjuk ki: doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkycyclin (4-demetoxi-3'-deamino-3'-aziridinil-4'-metilszulfonil-daunorubicin (belső kódja: PNU 159548), paclitaxel és docetaxel; estramustine-foszfát; Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668; és gyógyszerészetileg elfogadható sói, akár egyedüli szerként, akár hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinációban.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, melyben az antineoplasztikus szer az estramustin-foszfát, a doxorubicin vagy a Sugen SU 5416, és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

17. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben az antineoplasztikus szer argininsó formában fordul elő.

18. A 12. igénypont szerinti eljárás, melyben az arra rászoruló emlős ember.

19. Intravénás használathoz kisserelés, mely arginint vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját és a következők közül választott antineoplasztikus szert tartalmazza:

doxorubicin, epirubicin, idarubicin, daunorubicin, alkycyclin (4-demetoxi-3'-deamino-3'-aziridinil-4'-metilszulfonil-daunorubicin (belső kódja: PNU 159548), paclitaxel és docetaxel; estramustine-foszfát; Sugen SU-5416 és Sugen SU-6668; és gyógyszerészetileg elfogadható sói, akár egyedüli szerként, akár hagyományos kemoterápiás szerekkel kombinációban.

A meghatalmazott:

Derzsi Katalin
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1090 Fax: 461-1099