P04 00529

23326 A2

Klórpromazin és pentamidin alkalmazása
daganatképződéssel járó rendellenességek
kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények
előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány tárgya klórpromazin és pentamidin alkalmazása daganatképződéstől szenvedő beteg kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely klórpromazint, pentamidint és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz, ahol a klórpromazin és pentamidin olyan mennyiségben van jelen, hogy amikor együtt adják be őket a daganatképződéstől szenvedő betegnek, csökkentse a daganatképződés során a sejtproliferációt.

PK

P04 00529

A2

Klórpromazin és pentamidin alkalmazása daganatképződéssel járó rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát daganatképződéssel járó rendellenességek, például rák kezelésére szolgáló eljárás képezi.

A rák egy olyan betegség, amelyet a rendellenesen működő sejtek szabályozhatatlan növekedése jellemez. A rendellenesen működő sejtek már többé nem látják el a normális sejtek munkáját, és elözönlik, majd elpusztítják az egészséges szövetet.

A tüdőrák a legáltalánosabb rákkal kapcsolatos elhalálozási ok a férfiak és a nők között. A tüdőrák a második leggyakrabban előforduló rák a férfiak és nők között. Becslések szerint az új tüdőrákos esetek száma az Egyesült Államokban csak a 2000-es évben meghaladta a 164000-et. Míg a tüdőrákos esetek aránya csökken a férfiak között az Egyesült Államokban, addig az esetek száma folyamatosan emelkedik a nők között. A tüdőrák halálos lehet. Az Amerikai Tüdő Szövetség (American Lung Association) szerint 156900-ra becsülték azon amerikaiak számát, akik várhatóan tüdőrákban halnak meg 2000-ben.

A tüdőkből kiinduló rákot két fő csoportra osztják attól függően, hogy mikroszkóp alatt hogyan néznek ki a sejtek, így létezik nem kissejtes tüdőrák és kissejtes tüdőrák. A nem kissejtes tüdőrák (pikkelysejtes rák, mirigyrák, nagysejtes rák) általában lassabban terjed át más szervekre, mint a kissejtes tüdőrák. A kissejtes tüdőrák kevésbé általános típus, a tüdőrákos esetek 20%-át teszi ki.

További ráktípusok az agyrák, a mellrák, a méhnyaki rák, a vastagbél rák, a gyomorrák, a veserák, a leukémia, a májrák, a nyirokcsomó-daganat, a petefészekrák, a hasnyálmirigyrák, a prosztatarák, a végbélrák, a támasztószövet rosszindulatú daganata, a bőrrák, a hererák és a méhrák. Ezeket a ráktípusokat a tüdőrákhoz hasonlóan néha kemoterápiával kezelik.

A jelenleg alkalmazásban lévő vagy klinikai vizsgálati szakaszban lévő kemoterápiás hatóanyagok a paklitaxel, a doketaxel, a tamoxifén, a vinorelbin, a gemcitabin, a ciszplatin, az etopozid, a topotekán, az irinotekán, az anasztrozol, a rituximab, a trasztuzumab, a fludarabin, a ciklofoszfamid, a gentuzumab, a karboplatin, az interferon és a doxorubicin. A legáltalánosabban használt rák elleni hatóanyag a paklitaxel, amelyet önmagában, vagy más kemoterápiás hatóanyagokkal, például 5-FU-val, doxorubicinnal, vinorelbinnel, citoxánnal és ciszplatinnal kombinálva alkalmazzák.

Felismertük, hogy az antipszichotikus hatóanyag klórpromazin és a protozoa (véglény) elleni hatóanyag pentamidin kombinációja jelentős antiproliferatív aktivitást mutat a ráksejtekkel szemben. A vegyületek szerkezeti és funkcionális analógjai ismertek, és az analógok bármelyike alkalmazható a találmány szerinti antiproliferatív kombinációban. A klórpromazin és a pentamidin metabolitjai is ismertek. Számos metabolit osztozik egy vagy több biológiai aktivitáson a kiindulási vegyülettel és ennek megfelelően szintén alkalmazhatók a találmány szerinti antiproliferatív kombinációban. Ennek megfelelően a találmány tárgya eljárás rákban vagy más daganatképződésben szenvedő beteg kezelésére, ahol a betegnek klórpromazint és pentamidint adunk be egyszerre vagy egyiket a másik után 14 napon belül elegendő mennyiségben ahhoz, hogy gátoljuk a daganatképződés növekedését.

A két vegyületet előnyösen egyiket a másik után 10 napon belül, előnyösebben egyiket a másik után 5 napon belül és legelőnyösebben egyiket a másik után 24 órán belül és ennél is előnyösebben egyszerre adjuk be. A találmány szerinti, későbbiekben ismertetett bármely eljárással kezelt rák lehet a tüdőrák (a pikkelysejtes rák, a mirigyrák, vagy a nagysejtes rák), az agyrák, a mellrák, a méhnyaki rák, a vastagbél rák, a gyomorrák, a veserák, a leukémia, a májrák, a nyirokcsomó-daganat, a petefészekrák, a hasnyálmirigyrák, a prosztatarák, a végbélrák, a támasztószövet rosszindulatú daganata, a bőrrák, a hererák vagy a méhrák.

Egy másik megközelítésben a találmány tárgya továbbá eljárás daganatképződési rendellenességben, például rákban szenvedő beteg kezelésére. Ebben az eljárásban a betegnek (a) egy első vegyületet, amelyet proklórperazin, perfenazin, mepazin, metotrimeprazin, acepromazin, tiopropazát, perazin, propiomazin, putaperazin, tietil-perazin, metopromazin, klórfenetazin, ciamemazin, perfenazin, enantát, norklórpromazin, trifluoperazin, tioridazin (vagy az előzőek bármelyikének sója) és dopamin D2 antagonisták (például szulprid, pimozid, spiperon, etopropazin, kleboprid, bupropion és haloperidol) közül választunk; és (b) egy második vegyületet adunk be, amelyet propamidin, butamidin, heptamidin, nonamidin, sztilbamidin, hidroxi-sztilbamidin, diminazén, benzamidin, 4,4'-(pentametilén-dioxi)-dihidroklorid, fenamidin, dibrómpropamidin, 1,3-bisz(4-amidino-2-metoxi-fenoxi)-propán, fenamidin és amikarbalid (vagy az előzőek bármelyikének sója) közül választunk. Másik lehetőségként a második vegyület a pentamidin funkcionális analógja, például netropszin, disztamicin, bleomicin, aktinomicin vagy daunorubicin lehet. Az első és második vegyületet előnyösen egyszerre, vagy egyiket a másik után 14 napon belül adjuk be olyan mennyiségekben, amelyek elegendőek ahhoz, hogy gátolják a daganatképződés növekedését.

Egy másik megközelítésben a találmány tárgya eljárás daganatképződési rendellenességben, például rákban szenvedő beteg kezelésére, amelynek során a következőket adjuk be a betegnek:

a) az (I) általános képletű első vegyületet

ahol a képletben

R_2 jelentése az A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9 és A-10 szerkezeti képletű csoportok egyike,

R_{10} jelentése a B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B15 és B-16 szerkezeti képletű csoportok egyike,

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluoratom, OH-, OCF_3- vagy OCH_3-csoportok,

W jelentése C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 és C-7 szerkezeti

képletű csoportok egyike, és

b) (II) általános képletű második vegyületet

ahol a képletben

Y és Z jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy nitrogénatom,

R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, OH-csoport, klór-, brómatom, $-OCH_3$, $-OCF_3$, NO_2 vagy NH_2 csoportok,

n értéke 2-6 értékű egész szám, és

R_{13} és R_{14} jelentése egymástól függetlenül meta vagy para helyzetben levő a D-1, D-2, D-3, D-4 és D-5 szerkezeti képletű csoport,

amely eljárásban az első és második vegyületet egyszerre vagy egyiket a másik után 14 napon belül adjuk be olyan elegendő mennyiségben, amely gátolja a daganatképződés növekedését.

Az előző kezelések bármelyikében a kombináció részét képező vegyületeket előnyösen olyan gyógyszerkészítmény részeként adjuk be a betegnek, amely gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot is tartalmaz. A klórpromazint előnyösen 10-2500 mg dózisban és a pentamidint előnyösen 1-1000 mg dózisban adjuk be. A beadás előnyös módozatai az intravénás, intramuszkuláris, belélegzéssel történő és orális beadás.

A találmány szerinti antiproliferatív kombinációk gyógyszerkészlet részei lehetnek. A klórpromazint és a pentamidint előnyösen együtt vagy külön, és egységdózisokban formulázzuk.

Szakember számára nyilvánvaló, hogy a vegyületek akkor is alkalmazhatók, amikor sóként formulázzuk őket. Amint azt a leírásban ismertetjük, például a pentamidin izetionát sója szinergikus antiproliferatív aktivitást mutat, amikor a klórpromazinnal kombináljuk. A pentamidin további sói a platina só, a dihidroklorid só és a dimetánszulfonát só (lásd: például, Mongiardo és mtsai., Lancet 2:108, 1989). Hasonlóan a klórpromazin sói például a hidroklorid sók és a maleát sók.

A találmány tárgya továbbá eljárás a daganatképződési rendellenességben szenvedő beteg kezelésére alkalmazható vegyüle-

tek azonosítására. Az eljárás magában foglalja a következő lépéseket: a ráksejteket *in vitro* érintkezésbe hozzuk (i) pentamidinnel vagy klórpromazinnal és (ii) egy jelölt vegyülettel, és meghatározzuk, vajon a ráksejtek lassabban nőnek-e, mint amikor (a) a ráksejteket a klórpromazinnal vagy a pentamidinnel hozzuk érintkezésbe, de nem hozzuk érintkezésbe a jelölt vegyülettel, és amikor (b) a ráksejteket a jelölt vegyülettel hozzuk érintkezésbe de a klórpromazinnal vagy pentamidinnel nem. A jelölt vegyület, amely a klórpromazinnal vagy pentamidinnel kombinálva csökkenti a sejtproliferációt, de a klórpromazin vagy a pentamidin hiányában nem, egy olyan vegyület, amely a daganatképződési rendellenességben szenvedő beteg kezelésére alkalmas.

A kombinációs terápia akárhol biztosítható, ahol a kemoterápiát végzik: otthon, az orvos irodájában, a klinikán, a kórház ambuláns osztályán vagy a kórházban. A kezelés általában a kórházban kezdődik, hogy az orvos közelről tudja figyelni a terápia hatását és bármilyen beállítást el tudjon végezni, amelyre szükség van. A kombinációs terápia időtartama a kezelendő rák típusától, a beteg korától és állapotától, a beteg betegségének fázisától és típusától és attól függ, hogy a beteg teste milyen választ ad a kezelésre.

A hatóanyag beadása különböző időközökben (például naponta, hetente vagy havonta) végezhető és az egyes hatóanyagok beadása egymástól függetlenül határozható meg. A kombinációs terápia időnként alkalmazott ciklusokban alkalmazható, amely pihenő időszakokat foglal magában, hogy a beteg testének legyen lehetősége új, egészséges sejteket felépíteni és a beteg visszanyerje az erejét.

A rák típusától és annak előrehaladottságától függően a kombinációs terápia a rák kezelésére, a rák szóródásának lassítására, a rák növekedésének lassítására, a ráksejtek elpusztítására vagy az eredeti tumorból a test más részeibe történő szóródásuk megállítására, a rák okozta tünetek enyhítésére vagy elsősorban a rák megelőzésére alkalmazható. A kombinációs terápia segíthet to-

vábbá az embereknek, hogy azon ráksejtek leküzdése útján életül megkönnyítésével, amely ráksejtek fájdalmat vagy kellemetlenséget okoznak.

A találmány további jellemzői a következő részletes ismertetésből és az igénypontokból válnak nyilvánvalóvá.

Felismertük, hogy az antipszichotikus hatóanyag klórpromazin és a protozoa elleni hatóanyag pentamidin kombinációja jelentős antiproliferatív aktivitást mutat a ráksejtekkel szemben. A ráksejtekkel szemben maximális antiproliferatív aktivitást mutató koncentrációk nem mérgezőek a normál sejtekre. Következésképpen a hatóanyag-kombináció alkalmas a rák és más daganatképződéssel járó rendellenesség kezelésére.

Azon ismert tulajdonságok alapján, amelyek megoszlanak a klórpromazin és analógjai, illetve anyagcsere termékei között, illetve a pentamidin és analógjai, illetve anyagcsere termékei között, azt valószínűsítik, hogy a szerkezetileg rokon vegyületek helyettesíthetik a klórpromazint és/vagy a pentamidint a találmány szerinti antiproliferatív kombinációs készítményekben. A hatóanyagokra és analógjaikra, illetve anyagcsere termékeikre vonatkozó információkat az alábbiakban adjuk meg.

Fenotiazinok

A találmány szerinti antiproliferatív kombinációs készítményekben alkalmazható fenotiazinok az (I) általános képlettel rendelkező vegyületek

ahol a képletben

R_2 jelentése A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9 és A-10 szerkezeti képletű csoport,

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, OH-, fluoratom, OCF_3- vagy OCH_3-csoport,

W jelentése C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 és C-7 szerkezeti képletű csoportok egyike, és

R_{10} jelentése B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B15 és B-16 szerkezeti képletű csoportok egyike.

Az előnyös vegyületeknél a képletben R_2 jelentése klóratom, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 és R_9 mindegyikének jelentése hidrogénatom vagy fluoratom. Legelőnyösebben R_1, R_4, R_5, R_6 és R_9 jelentése hidrogénatom.

A fenotiazin család leggyakrabban felírt tagja a klórpromazin, amely az E-1 képletű szerkezettel rendelkezik. A klórpromazin jelenleg a következő formákban kapható: tabletták, kapszulák, kúpok, orális koncentrátumok és szirupok, valamint injekciós készítmények.

A klórpromazin-analógoknak tekinthető fenotiazinok a flufenazin, a proklórperazin, a tioridazin és a trifluoperazin. E vegyületek némelyike antipszichotikus és émelygés elleni aktivitáson osztozik a klórpromazinnal.

Úgy gondolják, hogy a fenotiazinok az agy mezolimbikus és velőben húzódó kémiai receptor serkentő zóna területeiben lévő központi dopaminerg útvonal befolyásolásán keresztül fejtik ki antipszichotikus és émelygés elleni hatásaikat. Az extrapiramidális mellékhatások a bazális ganglionokban lévő dopaminerg útvonalakkal való kölcsönhatások eredményei. Jóllehet gyakran dopamin-blokkolónak nevezik őket, a hatóanyagok antipszichotikus aktivitásért felelő dopaminerg kölcsönhatás pontos mechanizmusát még nem határozták meg. A klórpromazin erős alfa-adrenerg-blokkoló aktivitással rendelkezik és gravitációs hipotenziót (nyugalmi állapotban kimutatható alacsony vérnyomás) okozhat. A klórpromazin mérsékelt acetil-kolin-termelést gátló aktivitással is rendelkezik, amely esetenkénti száraz száj, homályos látás, vizelet-visszatartás és székrekedés tüneteiben nyilvánul meg. A klórpromazin a dopamin receptor blokkoló hatásának köszönhetően növeli a prolaktin kiválasztódását a hipofízisben és a hipotalamuszban.

A klórpromazin azonnal felszívódik a gyomor-bélrendszer szakaszában. A biológiai hozzáférhetősége a májon elsőként áthaladva a jelentős anyagcsere miatt változó. A folyékony koncentrátumok jobb biológiai hozzáférhetőséggel rendelkezhetnek a tablet-

táknál. Az élelmiszer – úgy tűnik – általában nincs hatással a biológiai hozzáférhetőségre. Az intramuszkuláris beadás kikerüli az első áthaladás hatását és magasabb plazma koncentrációkat érünk el. A hatás kezdete az intramuszkuláris beadás után rendszerint 15-30 perccel, míg az orális beadás után 30-60 perccel jelentkezik. A rektálisan beadott klórpromazin rendszerint hosszabb ideig hat az orálisan beadott klórpromazinnál.

A klórpromazin metabolitjai

Mivel a klórpromazin átfogó anyagcserén megy keresztül, amely során számos metabolittá alakul át, amelyek terápiásan aktívak lehetnek. A klórpromazin a kapott metabolitokkal helyettesíthető a találmány szerinti antiproliferatív kombinációs készítményben. A klórpromazin anyagcsere folyamata például oxidatív N-demetilezéssel a megfelelő elsődleges és másodlagos amint, aromás oxidációval fenolt, N-oxidációval N-oxidot, S-oxidációval szulfoxidot vagy szulfont, az aminopropil oldallánc oxidatív dezaminálásával fenotiazin magot és a fenolos hidroxil-csoportok és a tercier amino-csoport glükuronidálásával kvaterner ammónium glükuronidot eredményez.

A találmány szerinti antiproliferatív kombinációs készítményben alkalmazható klórpromazin metabolitokra utaló további példákban a fenotiazin 3., 7. és 8. helyzetében egymástól függetlenül hidroxil- vagy metoxil-csoportokkal helyettesíthető.

Pentamidin

A pentamidint jelenleg a *Pneumocystis carinii*, *Leishmania donovani*, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense* és *T. rhodesiense* fertőzések kezelésére alkalmazzák. A pentamidin szerkezetét az F-1 képletben mutatjuk be. A pentamidin injekciós vagy belélegzéshez használható készítmény alakjában kapható. Injekcióhoz a pentamidint nem pirogén, liofilizált termékként csomagolják. Az oldószerben történő felvétele után intramuszkuláris vagy intravénás injekcióval adjuk be.

A pentamidin izetionát egy fehér, kristályos por, amely vízben és glicerinben oldódik, és nem oldódik éterben, acetonban és klo-

roformban. Kémiai neve 4,4'-diamidino-difenoxi-pentán-di(β-hidroxietán-szulfonát). Összegképlete $C_{23}H_{36}N_4O_{10}S_2$ és molekulatömege 592,68.

A pentamidin hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Az emlős szövetekkel és a *Crithidia oncopelti* protozoával végzett *in vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a hatóanyag a sejtmag anyagcsere-folyamatait befolyásolja gátolva a DNS, DNS, foszfolipidek és fehérjék szintézisét.

A hatóanyag farmakokinetikájáról is kevés ismert. A 4 mg/kg pentamidin napi intramuszkuláris dózisával 10-12 napig kezelt hét betegnél a plazma-koncentrációk értéke 0,3-0,5 μg/ml. A betegek a pentamidin egyre csökkenő mennyiségét választják ki a vizeletbe hat-nyolc hétig a kezelés abbahagyása után.

A pentamidin szövetek közötti megoszlását egerekben vizsgáltuk, amelyek pentamidin 10 mg/kg egyszeri intraperitoneális injekciót kapnak. A koncentráció a vesékben a legmagasabb, amelyet a tüdő követ. Az egerekben a pentamidin kiválasztása elsődlegesen a veséken keresztül változatlanul történik az ürülékben történő kisebb kiürüléssel. A vizeletben és az ürülékben kiválasztott mennyiség aránya (4:1) állandó marad a vizsgálat ideje alatt.

Pentamidin-analógok

Az aromás diamidino-vegyületek helyettesíthetik a pentamidint a találmány szerinti antiproliferatív kombinációs készítményben. Az aromás diamidino-vegyületek, például a propamidin, a butamidin, a heptamidin és a nonamidin osztoznak a tulajdonságokon a pentamidinnel, amennyiben antipatogén vagy DNS-kötési tulajdonságokat mutatnak. A további analógok (például a sztilbamidin és a sztilbamidin indol-analógjai, a hidroxi-sztilbamidin, a diminazén, a benzamidin, a 4,4'-(pentametiléndioxi) di-, dihidroklorid, a fenamidin, a dibrómpropamidin, az 1,3-bisz(4-amidino-2-metoxi-fenoxi)-propán (DAMP), a netropszin, a disztamicin, a fenamidin, az amikarbalid, a bleomicin, az

aktinomicin és a daunorubicin) is mutatják a pentamidinhez hasonló tulajdonságokat. Valószínű, hogy a vegyületek antiproliferatív aktivitással rendelkeznek, amikor klórpromazinnal (vagy a klórpromazin analógjával vagy metabolitjával) kombinálva adjuk be.

Az előnyös analógok például a (II) általános képletű vegyületek, ahol a képletben az Y és Z jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy nitrogénatom, az R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, OH-, klóratom, brómatom, OCH_3-, OCF_3-, NO_2- vagy NH_2-csoport, és n értéke 2-6 értékű egész szám, és R_{13} és R_{14} jelentése egymástól függetlenül meta vagy para helyzetben levő a D-1, D-2, D-3, D-4 és D-5 szerkezeti képletű csoportok közül választott csoport.

További analógok a sztilbamidin (G-1) és a hidroxisztilbamidin (G-2) és annak indol analógjai (például a G-3). Mindegyik amidincsoport az előző D-2, D-3, D-4 vagy D-5 szerkezeti képletű csoportok egyikével helyettesíthető. Amint az a fenotiazinok és pentamidin esetében ismertettük a sztilbamidin-sók és rokon vegyületeik szintén alkalmazhatók a találmány szerinti eljárásban. Előnyös sók például a dihidroklorid és metánszulfonát sók.

Pentamidin metabolitjai

A pentamidin metabolitjai is alkalmazhatók a találmány szerinti antiproliferatív kombinációs készítményekben. A pentamidin gyorsan átalakul a testben az anyagcsere-folyamatokban legalább hét elsődleges metabolittá. Az anyagcsere termékek némelyike egy vagy több aktivitásban osztozik a pentamidinnel. Valószínű, hogy néhány pentamidin metabolit antiproliferatív aktivitást mutat, amikor a klórpromazinnal vagy annak analógjával kombináljuk.

A H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6 és H-7 szerkezeti képletek hét pentamidin metabolitot mutatnak.

Terápia

A találmány szerinti vegyületek kombinációi a daganatképződéssel járó rendellenességek kezelésére alkalmasak. A kombinációs terápia önmagában vagy további terápiás eljárásokkal (példá-

ul műtét, besugárzás, kemoterápia, biológiai terápia) együtt végezhető. Továbbá a daganatképződés kifejlődésének nagyobb kockázatával rendelkező személy (például aki genetikailag hajlamos, vagy akinél korábban már történt daganatképződés) megelőző kezelést kaphat, hogy megakadályozzuk vagy késleltessük a daganatképződést.

Az egyes komponensek beadási dózisa és gyakorisága egymástól függetlenül szabályozható. Az egyik vegyület például orálisan naponta háromszor adható be, míg a második vegyület intramuszkulárisan naponta egyszer adható be. A vegyületek együtt is formulázhatók oly módon, hogy egy beadással jutassuk el mindkét vegyületet a megfelelő helyre. A készítményeket és dózisokat az alábbiakban ismertetjük.

A gyógyszerkészítmények formulázása

A kombináció egyes vegyületeinek beadása bármely olyan alkalmas eszközzel történhet, amely a vegyület olyan koncentrációját eredményezi, hogy a másik komponenssel kombinálva specifikusan daganatképződés elleni hatást idézzen elő a célrégiót elérve. A vegyületet bármilyen megfelelő mennyiségben tartalmazhatja a bármilyen alkalmas hordozóanyag, és az általában 1-95 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben. A készítmény olyan adagolási formában biztosítható, amely alkalmas orális, parenterális (például intravénás, intramuszkuláris), rektális, kután, nazális, vaginális, belélegzésen keresztüli, bőrön át (tapasz) vagy okuláris beadásra. Tehát a készítmény például tabletta, kapszula, pirula, por, granulátum, szuszpenzió, emulzió, oldat, gél, például hidrogél, paszta, kenőcs, krém, tapasz, folyékony orvosság, hatóanyag-leadó rendszer, kúp, beöntés, injektálható készítmény, implantátum, spray vagy aeoroszol formában lehet. A gyógyszerkészítmények hagyományos gyógyszer-formulázási gyakorlatnak megfelelően formulázhatók (lásd: például „Remington: A gyógyszerészet tudománya és gyakorlata" (Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 19. kiadás, AR. Gennaro, 1995, Mack Publishing Company, Easton, PA., és „A gyógyászati technológiák

enciklopédiája", (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology), szerkesztette: J. Swarbrick és JC. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York).

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények úgy formulázhatók, hogy a hatóanyag alapjában véve a beadás után közvetlenül szabaduljon fel vagy a beadás után bármely előre meghatározott időben vagy időtartamig szabaduljon fel. Az utóbbi típusú készítmények általánosságban szabályozott hatóanyag-leadású készítményként ismertek, amelyek magukban foglalják azokat a készítményeket, amelyek (i) a hatóanyag alapjában véve hosszú ideig tartó állandó koncentrációját hozzák létre a testben; (ii) a hatóanyag alapjában véve hosszú ideig tartó állandó koncentrációját hozzák létre a testben egy előre meghatározott késleltetési idő eltelte után; (iii) egy előre meghatározott ideig elnyújtják a hatóanyag hatását, fenntartva a viszonylag állandó hatásos hatóanyag-szintet a testben a hatóanyag plazma szintjének ingadozásával (fűrészfog kinetikai mintázat) kapcsolatos nem kívánt járulékos mellékhatások minimalizálásával; (iv) a hatóanyag hatását például a szabályozott hatóanyag-leadású készítmény térbeli elhelyezésével a beteg szövethez vagy szervhez közel, illetve a beteg szövetben vagy szervben fejti ki; és (v) a hatóanyag hatását hordozók vagy kémiai származékok segítségével a sajátos célsejttípushoz juttatják el.

A vegyületek szabályozott hatóanyag-leadású készítmény formájában történő beadása különösen előnyös azokban az esetekben, ahol a vegyület, akár önmagában, akár kombinálva, (i) szűk terápiás indexszel (azaz a káros mellékhatásokhoz vagy toxikus reakciókhoz vezető plazma-koncentráció és a terápiás hatáshoz vezető plazma-koncentráció különbsége kicsi; általában a terápiás indexet, TI, a közepes letális dózis (LD_{50}) közepes hatásos dózishoz (ED_{50}) viszonyított aránya adja); (ii) a gyomor-bélrendszerben szűk felszívódási spektrummal; vagy (iii) nagyon rövid biológiai felezési idővel rendelkeznek, így gyakori adagolás szükséges a nap folyamán, hogy a plazma-koncentrációt a terápi-

ás szinten tartsuk.

Számos stratégia bármelyike alkalmazható ahhoz, hogy olyan szabályozott hatóanyag-leadású készítményt kapjunk, ahol a hatóanyag-leadás sebessége gyorsabb legyen, mint a kérdéses vegyület anyagcseréjének sebessége. Az egyik példában a szabályozott hatóanyag-leadást a készítmény különféle paramétereinek és az alkotóelemek, például a különféle típusú szabályozott hatóanyag-leadású készítmények és bevonatok megfelelő megválasztásával nyerjük. Következésképpen a hatóanyagot megfelelő kötőanyagokkal formulázzuk gyógyszerkészítménnyé, amely az élőlénynek beadva, szabályozott módon szabadítja fel a hatóanyagot. Ezekre példák az egyrészes vagy többrészes tabletta vagy kapszula készítmények, olajos oldatok, szuszpenziók, emulziók, mikrokapszulák, mikrogyöngyök, nanoszemcsék, tapaszok és liposzómák.

Orális alkalmazásra szolgáló szilárd adagolási formák

Az orális alkalmazásra szolgáló készítmények magukban foglalják a hatóanyag és a nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható kötőanyag keverékét tartalmazó tablettákat. A kötőanyagokra példák az inert hígítószerek vagy a töltőanyagok (például a szacharóz, a szorbit, a cukor, a mannit, a mikrokristályos cellulóz, a keményítők, például a burgonya-keményítő, a kalcium-karbonát, a nátrium-klorid, a laktóz, a kalcium-foszfát, a kalcium-szulfát, vagy a nátrium-foszfát); a granuláló- és a szétesést segítő szerek (például a cellulóz-származékok, így a mikrokristályos cellulóz, a keményítők, például a burgonya-keményítő, a nátrium-kroszkarmellóz, az alginátok, vagy az alginsav); a kötőanyagok (például a szacharóz, a glükóz, a szorbit, az akáciagumi, az alginsav, a nátrium-alginát, a zselatin, a keményítő, az előzselatinezett keményítő, a mikrokristályos cellulóz, a magnézium-alumínium-szilikát, a nátrium-karboximetil-cellulóz, a metil-cellulóz, a hidroxipropil-metil-cellulóz, az etil-cellulóz, a polivinil-pirrolidon, vagy a polietilén-glikol); és a kenőanyagok, a síkosítószerek és a tapadást gátló szerek (például a magnézium-sztearát,

a cink-sztearát, a sztearinsav, a kovasav, a keményített növényi olajok, vagy a talkum. További gyógyászatilag elfogadható kötőanyagok lehetnek a színezékek, az aromaanyagok, a lágyítószerek, a nedvesítőszerek, a pufferáló szerek stb.

A tabletták lehetnek bevonat nélküliek vagy ismert technikákkal bevont tabletták, hogy adott esetben késleltessük a tabletta szétesését és a gyomor-bélrendszerben történő felszívódását, miáltal hosszú ideig tartó elnyújtott hatást érünk el. A bevonat úgy alakítható át, hogy a hatóanyagot előre meghatározott mintázatnak megfelelően szabadítsa fel (például hogy szabályozott hatóanyag-leadású készítményt kapjunk) vagy úgy alakítható át, hogy a hatóanyag addig ne szabaduljon fel, míg a tabletta átjut a gyomron (bélben oldódó bevonat). A bevonat lehet egy cukor bevonat, egy film bevonat (például hidroxipropil-metil-cellulózon, metil-cellulózon, metil-hidroxietil-cellulózon, hidroxipropil-cellulózon, karboxi-metil-cellulózon, akrilát-kopolimereken, polietilénglikolokon és/vagy polivinil-pirrolidonon alapuló bevonat), vagy bélben oldódó bevonat (például metakrilsav-kopolimeren, cellulóz-acetát-ftaláton, hidroxipropil-metil-cellulóz-ftaláton, hidroxipropil-metil-cellulóz-acetát-szukcináton, polivinil-acetát-ftaláton, sellakon és/vagy etil-cellulózon alapuló bevonat). Ezen felül időben késleltető anyagok, például a glicerin-monosztearát vagy glicerin-disztearát is alkalmazható.

A szilárd tabletta készítmények olyan bevonatot is tartalmazhatnak, amely úgy alakítható át, hogy megvédje a készítményt a nem kívánt kémiai változásoktól (például a hatóanyag felszabadulását megelőző kémiai bomlás). A bevonat a szilárd adagolási formákon a „Gyógyászati technológia enciklopédiája" című, előzőekben megadott publikációban ismertetettekhez hasonló módon alkalmazható.

A két hatóanyag a tablettában összekeverhető egymással vagy részekre osztható. Az egyik példában az első hatóanyag a tabletta belsejében van, és a második hatóanyag a tabletta külsején oly módon, hogy a második hatóanyag jelentős része az el-

ső hatóanyag felszabadulása előtt szabadul fel.

Az orális alkalmazásra szolgáló készítmények rágható tablettaként, vagy kemény zselatin kapszulaként is előfordulhatnak, ahol a hatóanyagot egy inert szilárd hígítószerrel (például burgonya-keményítő, laktóz, mikrokristályos cellulóz, kalcium-karbonát, kalcium-foszfát vagy kaolin) keverjük össze, vagy lágy zselatin kapszulaként lehetnek jelen, ahol a hatóanyagot vízzel vagy olajos közeggel, például mogyoróolajjal, folyékony paraffinnal vagy olívaolajjal keverjük össze. A porok és granulátumok a tablettáknál és kapszuláknál említett alkotóelemek segítségével hagyományos módon, például keverő, fluid ágyas berendezés vagy porlasztva szárításos berendezés segítségével állíthatók elő.

Szabályozott hatóanyag-leadású orális adagolási formák

Az orális alkalmazásra szolgáló szabályozott hatóanyag-leadású készítmények például úgy állíthatók össze, hogy a hatóanyag felszabadulása a hatóanyag oldódásának és/vagy diffúziójának szabályozásával történjen.

Az oldódási vagy diffúziós szabályozott hatóanyag-leadás a tabletta, kapszula, pellet vagy a vegyületek granulátumainak megfelelő bevonásával, vagy a kérdéses vegyület mátrixba történő beépítésével érhető el.

A szabályozott hatóanyag-leadású bevonat az előzőekben említett bevonó anyagok egyikét vagy többüket és/vagy például a következőket tartalmazhatja: shellak, méhviasz, glikoviasz, ricinusviasz, karnaubaviasz, sztearil-alkohol, glicerin-monosztearát, glicerin-disztearát, glicerin-palmitosztearát, etil-cellulóz, akrilgyanták, DL-politejsav, cellulóz-acetát-butirát, polivinil-klorid, polivinil-acetát, vinil-pirrolidon, polietilén, polimetakrilát, metil-metakrilát, 2-hidroxi-metakrilát, metakrilát hidrogélek, 1,3-butilén-glikol, etilén-glikol-metakrilát, és/vagy polietilén-glikolok. A szabályozott hatóanyag-leadású mátrix készítményben a mátrix anyag például hidratált metil-cellulózt, karnaubaviaszt és sztearil-alkoholt, karbopol 934-et, szilikont, glicerin-trisztearátot, metil-akrilát-metil-metakrilátot, polivinil-kloridot, polietilént és/vagy

halogénezett fluorkarbont tartalmazhat.

Az oltalmazni kívánt kombinációk vegyületeinek egyikét vagy többüket tartalmazó szabályozott hatóanyag-leadású készítmény úszni képes tabletta formájában (azaz olyan tabletta vagy kapszula, amely orális beadáskor bizonyos ideig a gyomortartalom tetején úszik) is lehet. A vegyületek úszni képes tabletta készítménye a hatóanyagok kötőanyagokkal és 20-75 tömeg% hidrokolloiddal, például hidroxietil-cellulózzal, hidroxipropil-cellulózzal és hidroxipropil-metil-cellulózzal alkotott keverékének granulálásával állítható elő. A kapott granulátumokat ezután tablettákká préseljük. A gyomornedvvel való érintkezéskor a tabletta alapjában véve vizet át nem eresztő gél gátat képez a felülete körül. Ez a gél-gát vesz részt a kisebb sűrűség fenntartásában, miáltal lehetővé teszi a tabletta számára, hogy megtartsa úszóképességét a gyomornedvben.

Orális beadásra alkalmas folyadékok

Víz adagolásával vizes szuszpenzió előállítására alkalmas porok, diszpergálható porok vagy granulátumok hagyományos, orális beadásra szolgáló adagolási formák. A szuszpenziós készítmény a hatóanyagot egy diszpergálószerrel vagy nedvesítőszerrel, szuszpendáló szerrel és egy vagy több tartósítószerrel összekeverve biztosítja. Alkalmas diszpergáló- vagy nedvesítőszerek például a természetben előforduló foszfatidok (például a lecitin vagy az etilén-oxid zsírsavakkal képezett kondenzációs termékei, a hosszú szénláncú alifás alkoholok, vagy a részlegesen észterezett zsírsavak) és a hexitol vagy a hexitol-anhidrid (például a polioxietilén-sztearát, a polioxietilén-szorbit-monooleát, a polioxietilén-szorbitán-monooleát stb. Alkalmas szuszpendáló szerek például a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, metil-cellulóz, nátrium-alginát, stb.

Parenterális készítmények

A gyógyszerkészítmények injekció, infúzió vagy beültetés (intravénás, intramuszkuláris, szubkután stb.), hagyományos, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozókat és hatásjavító szereket tartalmazó adagolási formákban, készítményekben, vagy al-

kalmas hordozóeszközök, vagy implantátumok segítségével parenterálisan is beadhatók. Az ilyen készítmények formulázása és előállítása a gyógyászati formulázás szakterületén jártas szakember számára jól ismert. Specifikus készítmények találhatók az előzőekben már említett „Remington: A gyógyszerészet tudománya és gyakorlata" című könyvben.

A parenterális alkalmazásra szolgáló készítmények egységdózis formájában (például egyszeri dózist tartalmazó ampullákban) vagy több dózist tartalmazó üvegcsékben lehetnek jelen, amelyekhez megfelelő tartósítószer adagolható (lásd: alábbiakban). A készítmény lehet oldat, szuszpenzió, emulzió, infúziós eszköz, vagy implantációhoz használható hordozóeszköz, vagy száraz por alakban lehet jelen, amelyet vízzel vagy más alkalmas hordozóval veszünk fel alkalmazás előtt. A hatóanyagokon kívül a készítmény megfelelő parenterálisan elfogadható hordozókat és/vagy kötőanyagokat is tartalmazhat. A hatóanyagok mikrogyöngyökbe, mikrokapszulákba, nanoszemcsékbe, liposzómákba, stb. zárhatók be a szabályozott hatóanyag-leadás érdekében. Ezen felül a készítmény szuszpendáló-szereket, oldódást segítő anyagokat, stabilizálószereket, pH-beállító anyagokat és/vagy diszpergálószereket tartalmazhat.

Amint azt korábban jeleztük a találmány szerinti gyógyszerkészítmény steril injektálásra alkalmas formában lehet. Ilyen készítmény előállítása érdekében a megfelelő hatóanyagokat parenterálisan elfogadható folyékony vivőanyagban oldjuk vagy szuszpendáljuk. Az elfogadható vivőanyagok és oldószerek közül alkalmazhatók a víz, a megfelelő mennyiségű sósav, a nátrium-hidroxid vagy az alkalmas puffer adagolásával megfelelő pH-ra beállított víz, a 1,3-butándiol, a Ringer-féle oldat és az izotóniás nátrium-klorid oldat. A vizes készítmény egy vagy több tartósítószert (például metil-, etil- vagy n-propil p-hidroxibenzoát) is tartalmazhat. Azokban az esetekben, ahol a vegyületek egyike csak elhanyagolhatóan vagy gyengén oldódik vízben, oldódást fokozó vagy oldódást segítő szerek is adhatók a készítményhez, vagy az

oldószer 10-60 tömeg% propilén-glikolt tartalmazhat.

Szabályozott hatóanyag-leadású parenterális készítmények

A szabályozott hatóanyag-leadású parenterális készítmények vizes szuszpenzió, mikrogyöngy, mikrokapszula, mágneses mikrogyöngy, olajos oldat, olajos szuszpenzió vagy emulzió formájában lehetnek. Másik lehetőségként a hatóanyagok biokompatibilis hordozókba, liposzómákba, nanoszemcsékbe, implantátumokba vagy infúziós eszközökbe zárhatók be.

A mikrogyöngyök és/vagy mikrokapszulák előállításához használható anyagok például a biológiailag lebontható és/vagy biológiailag szétmáló polimerek, például a poliglaktin, a poli-(izobutil-cianoakrilát), a poli-(2-hidroxietil-L-glutamin) és a poli-(tejsav).

A szabályozott hatóanyag-leadású parenterális készítmény formulázásakor használható biokompatibilis hordozóanyagok a szénhidrátok (például dextránok), fehérjék (például az albumin), lipoproteinek vagy antitestek.

Az implantátumokban használható anyagok lehetnek biológiailag nem lebonthatók (például a polidimetil-sziloxán) vagy biológiailag lebonthatók (például a poli(kaprolakton), a poli(tejsav), a poli(glikolsav) vagy a poli(ortoészterek)).

Rektális készítmények

Rektális alkalmazáshoz megfelelő adagolási formák a kúpok (emulziós vagy szuszpenziós típusú), és a rektális zselatin kapszulák (oldatok vagy szuszpenziók). Egy jellemző kúp készítményben a hatóanyagokat egy megfelelő gyógyászatilag elfogadható kúp alapanyaggal, például kakaóvajjal, észterezett zsírsavakkal, glicerinezett zselatinnal és különféle vízoldható vagy diszpergálható alapanyagokkal, így polietilén-glikollal és polioxietilén-szorbitán-zsírsav-észterekkel kombináljuk. A készítmény különféle adalékanyagokat, fokozószereket vagy felületaktív anyagokat is tartalmazhat.

Belélegzésre szolgáló készítmények

A belélegzéssel történő beadásnál a jellemző adagolási formák az orrsprayk és aeroszolok. Egy jellegzetes nazális készítményben a hatóanyagokat egy alkalmas vivőanyagban oldjuk vagy diszpergáljuk. A gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokat és kötőanyagokat (valamint a készítményben jelenlévő további gyógyászatilag elfogadható anyagokat, például hígítószereket, fokozószereket, aromaanyagokat és tartósítószereket) a gyógyszerészeti gyakorlatnak megfelelően választjuk ki szakember számára nyilvánvaló módon.

Perkután és helyileg alkalmazható készítmények

A gyógyszerkészítmények helyileg is alkalmazhatók a bőrön perkután felszívódáshoz hagyományosan, nem toxikus, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokat és kötőanyagokat, például mikrogyöngyöket és liposzómákat tartalmazó adagolási formákban vagy készítmények formájában. A készítményekre példák a krémek, a kenőcsök, az öblítővizek, a híg kenőcsök, a gélek, a hidrogélek, az oldatok, a szuszpenziók, a rudak, a sprayek, a paszták, a tapaszok és más típusú transzdermális hatóanyag szállító rendszerek. A gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagok vagy kötőanyagok lehetnek az emulgálószerek, az antioxidánsok, a pufferáló szerek, a tartósítószerek, a nedvesítőszerek, a penetrációt fokozó szerek, a kelátképző szerek, a gélképző szerek, a kenőcs alapanyagok, az illatanyagok és a bőrvédő szerek.

Az emulgeáló szerekre példák a természetben előforduló mézgák (akáciagumi vagy tragant) és a természetben előforduló foszfatidok (például a szója lecitin és szorbitán-monooleát származékok). Az antioxidánsokra példák a butilezett hidroxi-anizol (BHA), az aszkorbinsav és származékai, a tokoferol és származékai, a butilezett hidroxi-anizol és a cisztein. A tartósítószerekre példák a parabének, például a metil vagy a propil-p-hidroxi-benzoát, és a benzalkónium-klorid. A nedvesítőszerekre példák a glicerin, a propilén-glikol, a szorbit és a karbamid. A penetrációt fokozó szerekre példák a propilén-glikol, a DMSO, a trietanolamin,

az N,N-dimetil-acetamid, az N,N-dimetil-formamid, a 2-pirrolidon és származékai, a tetrahidrofurfuril-alkohol és az Azone.RTM. A kelátképző szerekre példák a nátrium-EDTA, a citromsav, és a foszforsav. A gélképző anyagokra példák a Carbopol, a cellulózszármazékok, a bentonit, az alginátok, a zselatin és a polivinil-pirrolidon. A kenőcs alapanyagokra példák a méhviasz, a paraffin, a cetil-palmitát, a növényi olajok, a zsírsavak szorbitán észterei (Span), a polietilén-glikolok, és a zsírsavak szorbitán észterei és etilén-oxid közötti kondenzációs termékei (például polioxietilén-szorbitán-monooleát (Tween)).

A bőrön történő helyi alkalmazásra előzőekben ismertetett gyógyszerkészítmények a test kezelendő részére vagy ahhoz közel történő helyi adagolással kapcsolatban is alkalmazhatók. A készítmények közvetlen alkalmazásra vagy a test fontos nyílásaiba történő bevezetésre (például rektális, húgycső, vaginális vagy orális nyílásokba) állítható be. A készítmény speciális hatóanyag szállító eszközök, például kötözés vagy másik lehetőségként tapasz, párna, szivacs, pólya segítségével vagy más megfelelő rugalmas anyag formájában alkalmazható.

Szabályozott hatóanyag-leadású perkután és helyileg alkalmazható készítmények

Számos megoldás létezik a hatóanyag felszabadulásának és transzdermális permeációjának szabályozására, például membránnal visszatartott rendszerek, diffúzió által szabályozott tapadó rendszerek, diszperziós típusú mátrix rendszerek és mikrotárolós rendszerek. A szabályozott hatóanyag-leadású perkután és/vagy helyi készítmény az előzőekben említett megoldásokhoz alkalmas keverék segítségével nyerhető.

A membránnal visszatartott rendszerben a hatóanyag egy tartályban van jelen, amelyet teljesen körbezár egy hatóanyag számára átjárhatatlan rétegelt anyagból, például fém-műanyag rétegből és egy hatóanyag-leadási sebességet szabályozó polimer membránból, például mikropórusos vagy nem pórusos polimer membránból (például etilén-vinil acetát kopolimerből) olvasztott

vékony rekesz. A hatóanyag csak a hatóanyag-leadási sebességet szabályozó polimer membránon keresztül tud felszabadulni. A hatóanyag tartályban a hatóanyag vagy a szilárd polimer mátrixban diszpergálódhat, vagy viszkózus, folyékony közegben, például szilikon folyadékban szuszpendálódhat. A polimer membrán külső felületére egy adhezív polimer vékony rétegét visszük fel, hogy a transzdermális rendszer közvetlen kapcsolatban legyen a bőr felületével. Az adhezív polimer előnyösen egy hipoallergén polimer, amely a hatóanyaggal kompatibilis.

A diffúzió által szabályozott adhezív rendszerben a hatóanyag töltetét a hatóanyag adhezív polimerben történő közvetlen diszpergálásával alakítjuk ki, majd a hatóanyagot tartalmazó adhezív anyagot oszlatjuk szét a hatóanyag számára lényegében átjárhatatlan fém-műanyag hátlap lapos lemezére, amely vékony hatóanyag-tároló réteget képez. A diszperziós típusú mátrix rendszert az jellemzi, hogy a hatóanyag töltetet úgy képezzük, hogy a hatóanyagot lényegében homogén módon diszpergáljuk egy hidrofil vagy lipofil polimer mátrixban, majd a hatóanyagot tartalmazó polimert egy lemezzé olvasztjuk, amely lényegében jól meghatározott felszíni területtel és vastagsággal rendelkezik. Az adhezív polimert eloszlatjuk a lemez kerülete mentén, amely egy adhezív csíkot képez a lemez körül.

A mikrotárolós rendszerben a hatóanyag-töltetet úgy alakítjuk ki, hogy először a szilárd hatóanyagokat vízoldható polimer vizes oldatában szuszpendáljuk, majd a hatóanyag szuszpenziót egy lipofil polimerben diszpergáljuk, amely mikroszkopikus hatóanyag-tároló gyöngyök sokaságát eredményezi.

Dózisok

Az oltalmazni kívánt kombináció egyes vegyületeinek dózisa több tényezőtől, például a beadási eljárástól, a kezelendő betegségtől, a betegség súlyosságától, a kezelendő személy korától, tömegétől és egészségi állapotától, valamint attól függ, hogy a betegséget kezelni vagy megelőzni szeretnénk.

A vegyületeket előnyösen 0,1-30 mg/kg testtömeg/nap

mennyiségben, előnyösebben 0,5-15 mg/kg testtömeg/nap mennyiségben adagoljuk. Amint azt korábban említettük, a kérdéses vegyület orálisan tabletta, kapszula, elixír vagy szirup formájában vagy rektálisan kúp formájában adható be. A vegyület parenterális beadása alkalmas módon sóoldat formájában, vagy liposzómákba zárt vegyületekkel történik. Azokban az esetekben, ahol a vegyület önmagában nem elegendő mértékben oldódik, oldódást segítő anyagok, például etanol alkalmazható. Az alábbiakban a bemutatás céljából ismertetjük a klórpromazin és pentamidin dózisait. Szakember számára nyilvánvaló, hogy ha a második vegyületet akár klórpromazinra, akár pentamidinre változtatjuk a helyes dózis úgy határozható meg, hogy megvizsgáljuk a vegyület hatékonyságát sejtproliferációs vizsgálatokban, valamint megvizsgáljuk a toxicitását az emberben.

Orális adagolás

A rendszeres orális beadásra szolgáló klórpromazin esetében a dózis normális esetben 1-1000 mg/ beadott adag (előnyösen 5-500 mg, és előnyösebben 10-300 mg) naponta 1-10 alkalommal (előnyösen naponta 1-5 alkalommal) 1 naptól 1 évig tartó kezelésben, amely az ember élete végéig is tarthat; mivel a találmány szerinti kombinációs készítmények elsődlegesen inkább citosztatikumként működnek, mint citotoxikus szerként, és alacsony toxicitást mutatnak, ezért számos esetben állandó, hosszantartó adagolás javasolt. Maximum 8 g/nap dózisok lehetnek szükségesek.

A pentamidin esetében a dózis normális esetben 0,1-300 mg/ beadott adag (előnyösen 1-100 mg), naponta 1-4 alkalommal, 1 naptól 1 évig, és a klórpromazinhoz hasonlóan a beteg élete végéig adagolható. Az adagolás ciklusokban is történhet oly módon, hogy olyan időszakok is előfordulnak, amikor a pentamidint nem adagoljuk. Ez az időszak lehet például egy nap, egy hét, egy hónap, egy év vagy több.

Rektális adagolás

A betegség megelőzésére szolgáló rektális alkalmazásra al-

kalmas készítmények esetében rendszerint egy kissé nagyobb mennyiségű vegyület az előnyös. Tehát a klórpromazin dózisa normális esetben 5-2000 mg/dózis (előnyösen 10-1000 mg, előnyösebben 25-500 mg), amelyet naponta 1-4 alkalommal adunk be. A kezelés hossza az orális adagolásnál ismertetettek szerinti. A pentamidin dózisa az orálisan beadott pentamidinnél ismertetettekkel azonos.

Parenterális adagolás

A klórpromazin intravénás vagy intramuszkuláris beadásánál 0,1-100 mg/kg testtömeg/nap dózis ajánlott, 1-25 mg/kg dózis az előnyös és 1-10 mg/kg a legelőnyösebb. A pentamidint 0,1-20 mg/kg, előnyösen 0,5-10 mg/kg és előnyösebben 1-4 mg/kg dózisban adjuk be.

Mindegyik vegyületet rendszerint naponta adjuk be 6-12 hónapig vagy tovább. Kívánatos lehet a vegyületet 1-3 óra ideig beadni; ez az időtartam kiterjedhet az utolsó 24 órára vagy tovább. Amint azt az orális adagolásnál ismertettük 1 naptól 1 évig vagy ennél hosszabb ideig is tarthat az az idő, ami alatt a hatóanyagok legalább egyikét nem adagoljuk.

Belélegzéssel történő adagolás

A belélegzésnél a klórpromazint 1-1000 mg/nap, előnyösen 10-500 mg/nap dózisban adjuk be. A pentamidin esetében 10-1000 mg és előnyösen 30-600 mg dózist adunk be naponta.

Perkután adagolás

Az egyes vegyületek helyi alkalmazásánál rendszerint 1 mg-5 g beadott dózis az előnyös napi 1-10 alkalommal 1 héttől 12 hónapig.

A találmányt e következő példákon keresztül mutatjuk be. A következő példák nem jelentik a találmány bárminemű korlátozását

1. példa: a klórpromazin/pentamidin izetionát hígítási mátrix előállítása

Dimetilszulfoxidban (DMSO) elkészítjük a klórpromazin és pentamidin izetionát (Sigma, C8138, illetve P0547 katalógus számú termékek) törzsoldatát 11,25 mM, illetve 6,74 mM koncentrációban. Az egyes vegyületek 8x-os hígítású törzsoldatát (128 μM) készítjük el Dulbecco-féle módosított Eagle-közegben (DMEM)(Gibco 11995-040), amely 10% borjúmagzati szérumot (FBS), 200 mM L-glutamint és 1 % antibiotikum/antimikotikum oldatot tartalmaz. Ebből 2-szeres hígítási sort készítünk el DMEM-ben. A hígítási sor 9 koncentrációs tartományt eredményez 64 μM-240 nM között és egy 0 M koncentrációt. A vegyület keverék mátrixát úgy készítjük el, hogy egy 384-lyukú lemez oszlopait klórpromazin hígítási sorával töltjük (első oszlop: 32 μM; második oszlop: 16 μM; harmadik oszlop: 8 μM; negyedik oszlop: 4 μM; ötödik oszlop: 2 μM; hatodik oszlop: 1 μM; hetedik oszlop: 500 nM; nyolcadik oszlop: 250 nM; kilencedik oszlop: 125 nM és a tizedik oszlop: nincs vegyület), majd a sorokat a pentamidin hígítási sorával töltjük (első sor: 32 μM; második sor: 16 μM; harmadik sor: 8 μM; negyedik sor: 4 μM; ötödik sor: 2 μM; hatodik sor: 1 μM; hetedik sor: 500 nM; nyolcadik sor: 250 nM; kilencedik sor: 125 nM és a tizedik sor: nincs vegyület) 16-hegyű pipetta (Finnpipette) segítségével. A vegyületek keverékeit tartalmazó lemez az egyes vegyületek négyszeres koncentrációit biztosítja, amelyeket a vizsgálati lemezekre visszük át. A hígítási mátrix így 100 különböző mérési pontot tartalmaz és 81 olyan lyukat, ahol a klórpromazin és pentamidin változó mennyiségei vannak jelen, valamint 10 hígítási (2-szeres) sor értéket minden egyes vegyületre.

2. példa: Az antiproliferatív aktivitás vizsgálata

A vegyület hígítási mátrixát A549 bróm-dezoxi-uridin (BrdU) citoblot eljárással vizsgáljuk. 45 μl A549 tüdő adenokarcinóma sejteket (ATCC# CCL-185) tartalmazó szuszpenziót oltunk fehér, átlátszatlan, polisztirol sejttenyészet kezelt, steril 384-lyukú le-

mezre (NalgeNunc #164610) multidrop (Labsystems) segítségével, amely 3000 sejt/lyuk sejtsűrűséget eredményez. 15 μl 4x vegyület keverék mátrixot adunk a sejteket tartalmazó lemez mindegyik lyukához. A vegyület keverék mátrixot 16-hegyű pipettával (Finnpipette) visszük át a másik lemezre. Továbbá kontroll lyukakat hozunk létre mindegyik lemezen paklitaxellel (végső koncentráció 4,6 μM), podofillotoxinnal (9,6 μM) és kvinakrinnal (8,5 μM). Mindegyik kísérletet három párhuzamos lemezen hajtjuk végre.

48 órás 37°C-on történő inkubálást követően 10 μM koncentrációban BrdU-t adunk a lyukakhoz. 16 óra elteltével a közeget felszívjuk és a sejteket 70%-os etanol és foszfát-pufferolt sóoldat (PBS) adagolásával szobahőmérsékleten 1 órát rögzítjük. A rögzítéshez használt oldatot leszívjuk, majd Tween 20 (polioxietilén-szorbitán-monolaurát) 2N HCl oldatát adjuk a lyukakhoz és a lemezeket 20 percig szobahőmérsékleten inkubáljuk. A sósavat 2N NaOH oldattal semlegesítjük és a sejteket kétszer Hank-féle egyensúlyi sóoldattal (HBSS) és egyszer 0,5 % borjú szérum albumint (BSA) és 0,1% Tween 20-at tartalmazó PBS-sel mossuk. A mosóoldatot eltávolítjuk és egér anti-BrdU elsődleges antitestet (PharMingen #555627) 1:1000-re hígítunk BSA-t, Tween 20-at és 1:2000 hígított másodlagos antitestet (Amesham #NA931) tartalmazó PBS-sel. A másodlagos antitest ismeri fel az egér antitestet, és ez kapcsolódik a torma-peroxidáz (HRP) enzimhez. Egy órás inkubálás után az antitest oldatot eltávolítjuk és a sejteket egyszer PBS-sel mossuk. A PBS-sel történő mosás után HRP szubsztrátot (amely luminolt, hidrogén-peroxidot és fokozószert, például para-jódfenolt tartalmaz) adunk a lyukakhoz. A lemezeket LJL Analyst leolvasó segítségével olvassuk le. Az összes leszívást, valamint a PBS-sel és HBSS-sel történő mosásokat TECAN Power Washer 384 berendezés segítségével végezzük. A lyukakból származó fénykibocsátás mennyisége jelzi a lyukakban történt DNS szintézis mennyiségét. Az alacsony fénymennyiség a vegyületek antiproliferatív hatását jelzi.

A klórpromazin/pentamidin hígítási mátrix mindegyik helyzetében kapott lumineszcenciát a csak DMSO vivőanyaggal kezelt A549 sejtek lumineszcencia értékével osztjuk el, amely antiproliferatív arányt eredményez a klórpromazin/pentamidin hígítási mátrix minden egyes helyzetében. Az antiproliferatív arányokat a paklitaxel, a podofillotoxin és a kvinakrin esetében is kiszámoljuk és az eredményeket az összehasonlításhoz használjuk fel.

1. táblázat – Antiproliferatív arányok

Klórpromazin koncentrációk (μM)	Pentamidin koncentrációk (μM)									
	8	4	2	1	0,5	0,25	0,13	0,06	0,03	0
8	6,8	6,3	5,1	3,7	2,7	3,1	2,4	2,3	2,3	2,6
4	7,8	9,7	5,9	5,5	4,0	4,3	4,1	3,2	2,8	2,9
2	8,4	9,0	4,8	4,5	5,0	3,6	3,2	3,0	2,3	2,4
1	8,0	6,9	5,1	5,6	4,7	3,3	2,8	2,3	1,9	1,8
0,5	7,6	7,0	4,4	4,9	2,9	3,3	1,9	1,8	1,6	1,7
0,25	6,6	6,1	3,7	6,2	3,7	3,8	1,6	1,6	1,3	1,3
0,13	6,2	4,7	3,0	5,2	2,8	2,4	1,4	1,3	1,1	1,2
0,06	5,0	5,0	3,1	3,0	2,3	2,0	1,3	1,1	1,2	1,0
0,03	4,3	4,1	3,2	3,0	2,6	1,9	1,2	1,1	1,0	1,1
0	4,9	3,9	3,0	2,9	3,0	2,3	1,4	1,2	0,9	1,0

A 4,0 μM pentamidin izetionát önmagában 3,9-es antiproliferatív arányt eredményez, amely 4,9-re emelkedik, amikor a koncentráció a kétszeresére, 8,0 μM-ra emelkedik. A 4,0 μM klórpromazin 2,9-es arányt eredményez, amely nem növekszik tovább a koncentráció kétszeresénél, 8,0 μM-nál. Amikor a 4,0 μM pentamidint a 4,0 μM klórpromazinnal kombinálva (8,0 μM teljes vegyület) vizsgáljuk 9,7-es antiproliferatív arányt kapunk.

Egy másik vizsgálatban az egyes vegyületek hatásosságát toljuk el a másik vegyület jelenlétében. A kizárólag pentamidinnel kapott maximális antiproliferatív arány 4,9 (8,0 μM), és ezt az értéket figyeljük meg, amikor 1 μM pentamidint kombináljuk a 125 nM koncentrációjú klórpromazinnal, jelentősen csökkentve teljes hatóanyag mennyiséget az elérni kívánt hatáshoz.

Bemutattuk, hogy a klórpromazin és a pentamidin izetionát kombinációja megállítja az A549 sejtek növekedését anélkül, hogy elpusztítaná őket. Az A549 sejteket összefolyásig oltunk 6-lyukú lemezekre, majd 4 μM hatóanyaggal kezeljük 72 óráig. A közeget kicseréljük és a sejteket 7 napig tenyésztjük (egyetlen közegen), amikoris a sejteket megszámoljuk és meghatározzuk az életké-

pességüket. Eközben a kezeletlen sejtek hét nap után összefolyásig növekednek, míg a klórpromazin/pentamidin-izetionát kombinációval kezelt sejtek nem növekednek, hanem közel olyan sűrűségben vannak jelen, mint beoltáskor. Továbbá a klórpromazin/pentamidin izetionát kombinációval kezelt sejtek 95 %-a továbbra is életképes, csak kevésbé, mint amit a kezeletlen sejteknél megfigyelünk.

A kombinációknak nincs hatása, vagy gyenge hatása van a normális tüdő fibroblasztok (MRC9) életképességére. Az ezt alátámasztó kontroll vizsgálatokat az alábbiakban ismertetjük. MRC9 sejteket oltunk összefolyásig 384-lyukú lemezre. Ehhez adjuk a klórpromazin/pentamidin izetionát hígítási mátrixát, amely átfedő 2-szeres hígítási sorokat eredményez egy 12 x 12-es mátrixban, a vegyületek 16 μM maximális dózisával. A sejteket 48 óráig inkubáljuk a vegyületekkel, miután 6 μl Alamar kék életképesség meghatározására szolgáló festéket adunk a lyukakhoz. A sejteket további 4 órát inkubáljuk a festékkel. A festék csökkent mennyiségét Analyst Ad alkalmazásával fluoreszcencia segítségével határozzuk meg. A festék nem fluoreszcens alakja (oxidált) fluoreszcens alakká redukálódik az élő sejtekben. Így a fluoreszcencia vegyületeket nem kapott lyukak és a vegyületeket kapott lyukak közötti aránya arányos a vegyületek által okozott sejthalál mértékével. Ebben a kísérletben nem figyelünk meg toxikus hatást, míg mindegyik hatóanyag eléri a 16 μM koncentrációt, miközben az antiproliferatív hatásokat kisebb koncentrációkon figyeljük meg.

Az A459 sejtekkel bemutatott antiproliferatív hatás hasonlóan mutatható be más rákos sejtvonalak, így például MCF7 emlő adenokarcinóma, PA-1 petefészek teratokarcinóma, HT29 vastagvégbél adenokarcinóma, H1299 nagysejtes karcinóma, U-2 OS csontképzéssel kapcsolatos szarkóma, U-373 MG glioblasztóma, Hep-3B májsejt karcinóma, BT-549 emlő karcinóma, T-24 húgyhólyagrák, C-33A méhnyaki karcinóma, HT-3 áttétes méhnyaki karcinóma, SiHa pikkelyes méhnyaki karcinóma, CaSki szarueredetű

méhnyaki karcinóma, NCI-H292 nyálka, hám-eredetű tüdő karcinóma, NCI-2030, nem kissejtes tüdő karcinóma, HeLa epiteliális méhnyaki adenokarcinóma, KB epiteliális száj karcinóma, HT1080 epiteliális fibroszarkóma, Saos-2 epiteliális csonteredetű szarkóma, PC3 epiteliális prosztata adenokarcinóma, SW480 vastagvégbél karcinóma, CCL-228, és MS-751 hámeredetű nyaki karcinóma sejtvonalak alkalmazásával is. A specifitás például NHLF tüdő fibroblasztok, NHDF bőr fibroblasztok, HMEC emlő epiteliális sejtek, PrEC prosztata epiteliális sejtek, HRE vese epiteliális sejtek, NHBE hörgő epiteliális sejtek, CoSmC vastagbél simaizom sejtek, CoEC vastagbél endoteliális sejtek, NHEK epidermális keratinociták és csontvelő sejtek kontroll sejtként történő alkalmazásával vizsgálható.

További kiviteli példák

A leírásban említett publikációk és szabadalmi leírások a kitanítás részét képezik. A találmány szerinti, ismertetett eljárás és rendszer különféle módosításai és változatai szakember számára nyilvánvalóak anélkül, hogy a találmány tárgyától és értelmétől eltérnénk. Jóllehet a találmányt az előnyös kiviteli alakokkal összefüggésben ismertetjük, nyilvánvaló, hogy az oltalmazni kívánt találmányt nem szabad ok nélkül ezekre a specifikus kiviteli alakokra korlátozni. Valójában a találmány megvalósítására szolgáló, ismertetett módozatok különféle módosításai, amelyek a molekuláris biológia és rokon területek szakértői számára nyilvánvalóak, a találmány oltalmi körébe értendőek.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Klórpromazin és pentamidin alkalmazása daganatképződéstől szenvedő beteg kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

2. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás a klórpromazin és a pentamidin egymás után 10 napon belüli felhasználásával.

3. A 2. igénypont szerinti alkalmazás a klórpromazin és a pentamidin egymás után 5 napon belüli felhasználásával.

4. A 3. igénypont szerinti alkalmazás a klórpromazin és a pentamidin egymás után 24 órán belüli felhasználásával.

5. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a daganatképződés rákot eredményez.

6. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák tüdőrák.

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a tüdőrák típusa pikkelysejtes karcinóma, adenokarcinóma, és nagysejtes karcinóma lehet.

8. Az 5. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a rák típusa agyrák, mellrák, nyakrák, vastagbélrák, gyomorrák, veserák, leukémia, májrák, limfóma, petefészekrák, hasnyálmirigyrák, prosztatarák, végbélrák, szarkóma, bőrrák, hererák és méhrák lehet.

9. Az 1. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a klórpromazin és a pentamidin intravénás, intramuszkuláris, belélegzés útján beadható, rektális vagy orális készítményként van kiszerelve.

10. A következő kombinációk alkalmazása daganatképződéstől szenvedő beteg kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására:

a) egy első vegyület, amelyet a proklórperazin, a perfenazin, a mepazin, a metotrimeprazin, az acepromazin, a tiopropazát, a perazin, a propiomazin, a putaperazin, a tietilperazin, a

metopromazin, a klórfenetazin, a ciamemazin, a perfenazin, az enantát, a trifluoperazin, a tioridazin és a norklórpromazin közül választunk; és

b) egy második vegyület, amelyet a propamidin, a butamidin, a heptamidin, a nonamidin, a szilbamidin, a hidroxi-sztilbamidin, a diminazén, a benzamidin, a 4,4'-(pentametiléndioxi) di-, dihidroklorid, a fenamidin, a dibróm-propamidin, az 1,3-bisz(4-amidino-2-metoxi-fenoxi)-propán, a netropszin, a disztamicin, a fenamidin, az amikarbalid, a bleomicin, az aktinomicin és a daunorubicin közül választunk;

ahol az első és második vegyület mennyisége elegendő a daganatképzés gátlására.

11. A következő kombinációk alkalmazása daganatképződésben szenvedő beteg kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására:

a) (I) általános képletű első vegyületek,

ahol a képletben

R_2 jelentése az A-1 – A-10 szerkezeti képletű csoportok közül választott csoport,

R_{10} jelentése a B-1 – B-4, B-6 – B-9, B-11, B-15 és B-17 szerkezeti képletű csoportok közül választott csoport,

R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 és R_9 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, OH-, fluoratom, OCF_3-, vagy OCH_3-csoport, és

W jelentése a C-1 – C-7 szerkezeti képletű csoportok közül választott csoport; és

b) (II) általános képletű vegyületek

ahol a képletben

Y és Z jelentése egymástól függetlenül oxigén- vagy nitrogénatom,

R_{11} és R_{12} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

klór-, brómatom, OH-, OCH_3-, OCF_3-, NO_2- és NH_2-csoport,

n jelentése 2-6 értékű egész szám,

R_{13} és R_{14} jelentése egymástól függetlenül a D-1 – D-5 csoportok közül választott csoport;

ahol az első és második vegyület mennyisége olyan, amely elegendő a daganatképződés gátlására.

12. Eljárás daganatképződésben szenvedő beteg kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy a betegnek egy olyan gyógyszerkészítményt adunk be, amely (i) daganatképződés során a sejtproliferációt csökkentő dózisban klórpromazint és pentamidint, illetve (ii) gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a klórpromazint 10-2500 mg dózisban és a pentamidint 1-1000 mg dózisban adjuk be.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a készítményt intravénásan, intramuszkulárisan, belélegzés útján, rektálisan vagy orálisan adjuk be a betegnek.

15. Gyógyszerkészítmény, amely klórpromazint, pentamidint és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz, ahol a klórpromazin és pentamidin olyan mennyiségben van jelen, hogy amikor együtt adjuk be őket a daganatképződéstől szenvedő betegnek, csökkentse a daganatképződés során a sejtproliferációt.

16. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely 10-2500 mg klórpromazint és 1-1000 mg pentamidint tartalmaz.

17. A 15. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely készítményt a betegnek intravénás, intramuszkuláris, rektális, belélegzés útján vagy orálisan történő beadás céljából formulázzuk.

18. Gyógyszercsomag, amely klórpromazint és pentamidint tartalmaz.

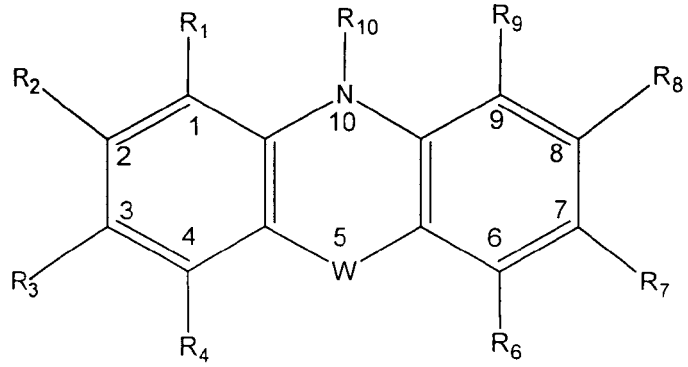
19. A 18. igénypont szerinti gyógyszercsomag, ahol a

klórpromazint és a pentamidint egymástól külön, önálló adagolási mennyiségekben formulázzuk.

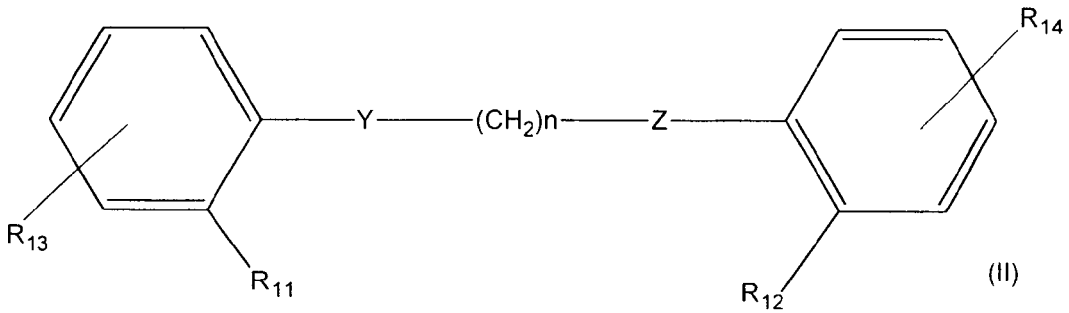
20. A 18. igénypont szerinti gyógyszercsomag, ahol a klórpromazint és a pentamidint együtt, önálló adagolási mennyiségekben formulázzuk.

A meghatalmazott:

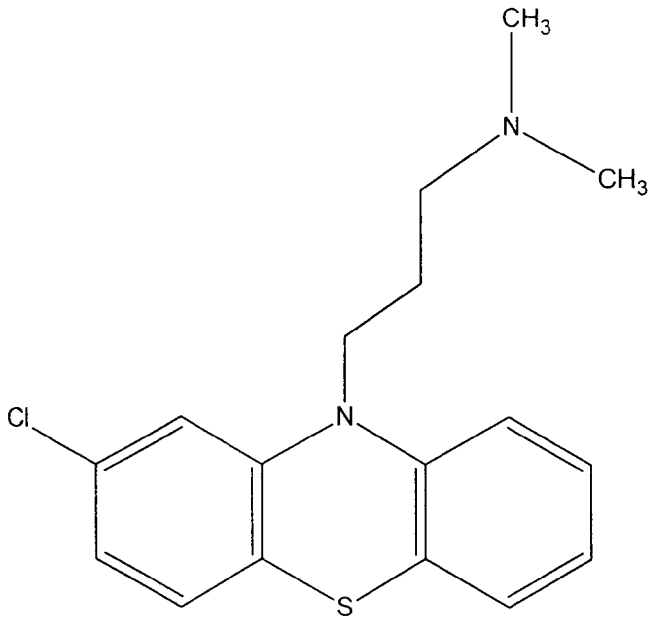
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivőjelölt


R1
R10
R9
R2
R8
N
10
1
9
2
8
3
7
4
5
6
W
R3
R7
R4
R6

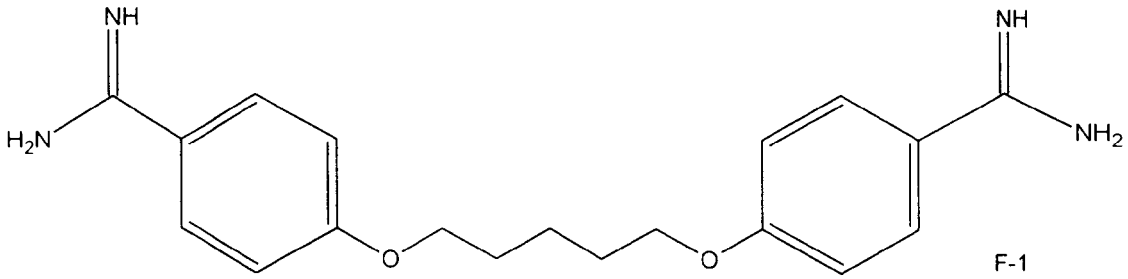
(I)


R14
Y
(CH2)n
Z
R13
R11
R12

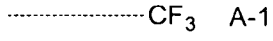
(II)


CH3
N
CH3
Cl
N
S

E-1


NH
H2N
NH
NH2
O
O

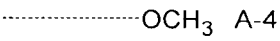
F-1



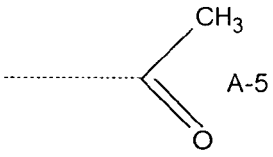
A-1

A-2

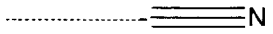
A-3



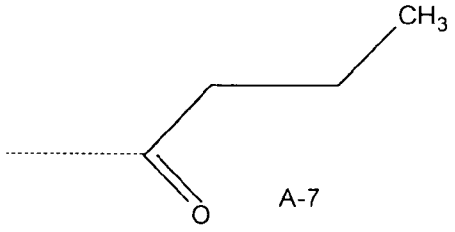
A-4



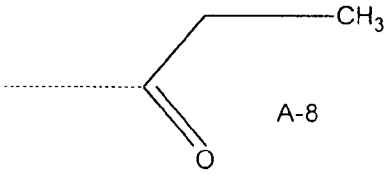
A-5



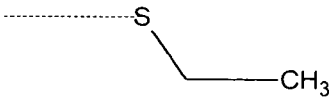
A-6



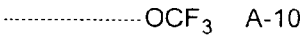
A-7



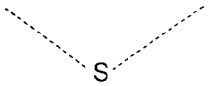
A-8



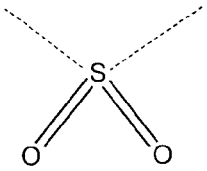
A-9



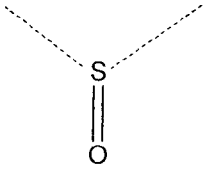
A-10



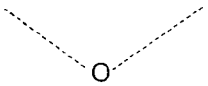
C-1



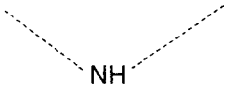
C-2



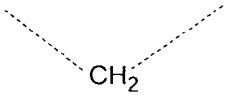
C-3



C-4



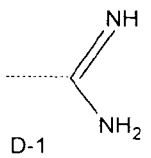
C-5



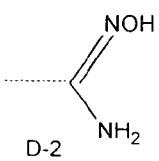
C-6



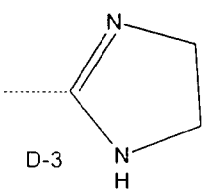
C-7



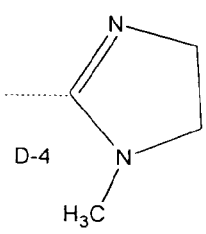
D-1



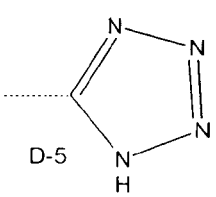
D-2



D-3

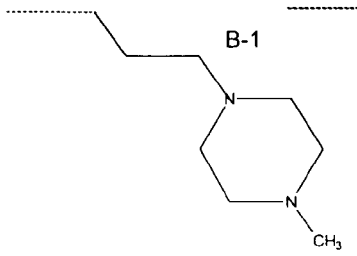


D-4

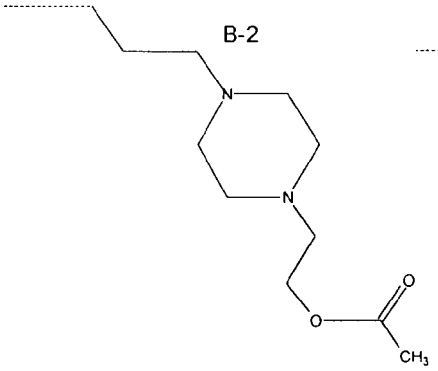


D-5

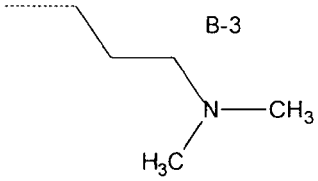
B-1



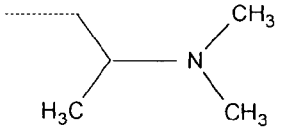
B-2



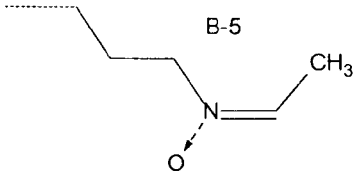
B-3



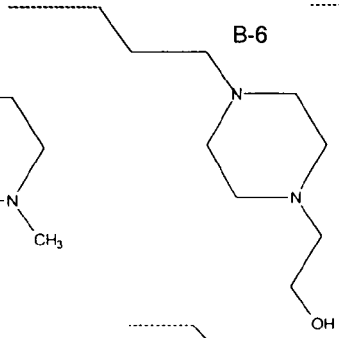
B-4



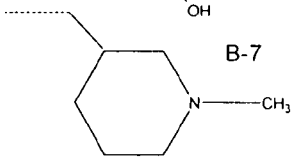
B-5



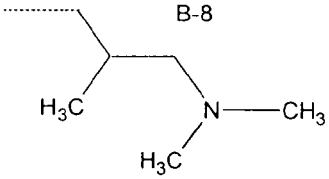
B-6



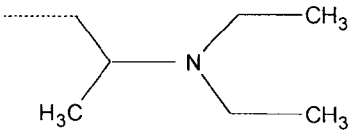
B-7



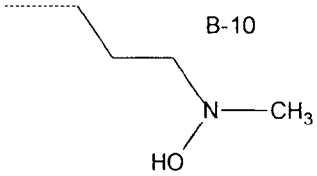
B-8



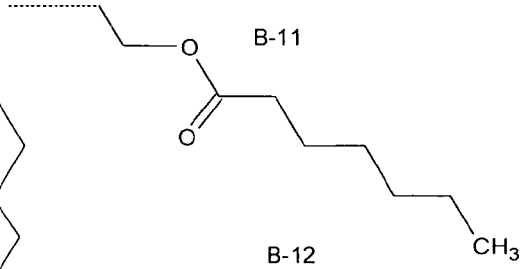
B-9



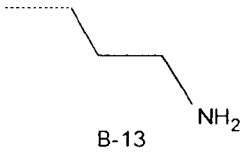
B-10



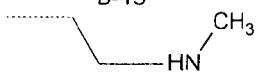
B-11



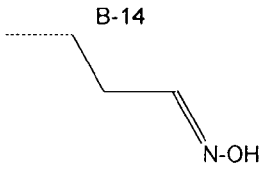
B-12



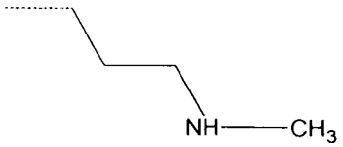
B-13



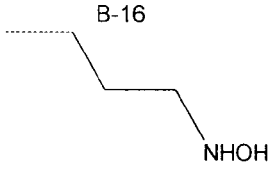
B-14



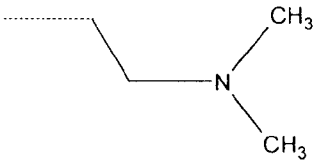
B-15

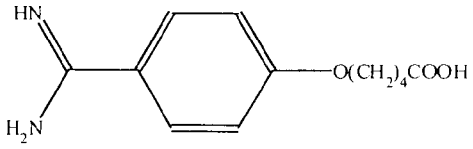


B-16

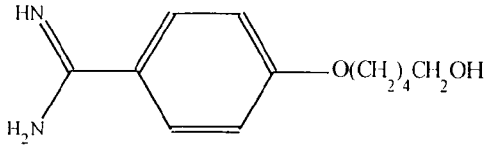


B-17

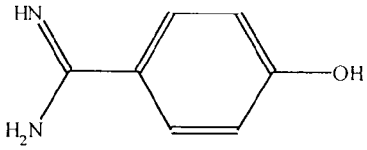




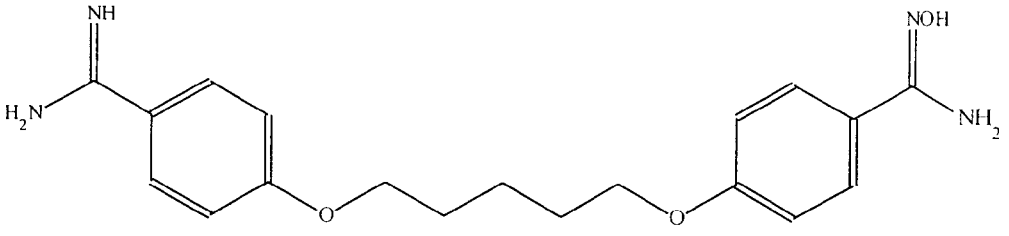
H-1



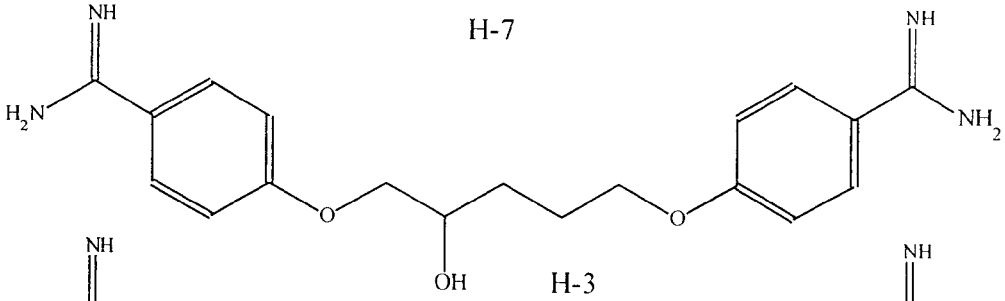
H-6



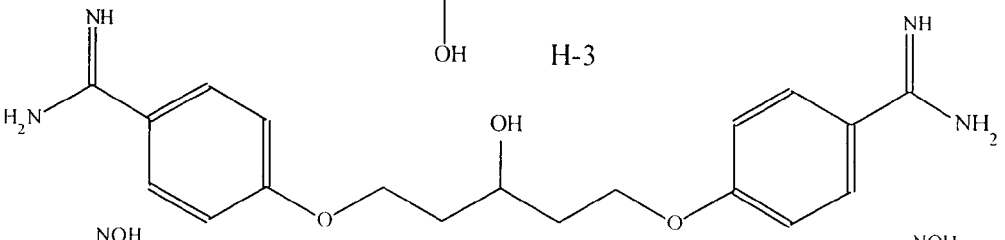
H-2



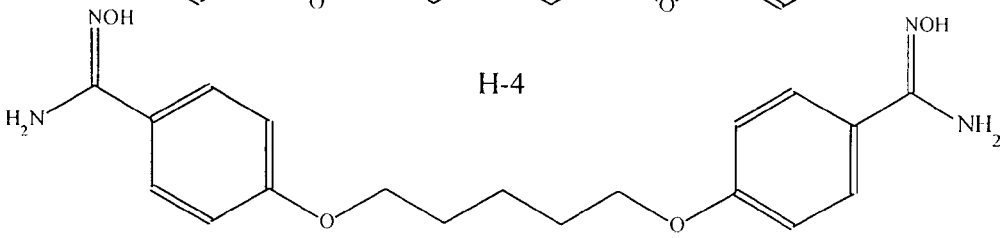
H-7



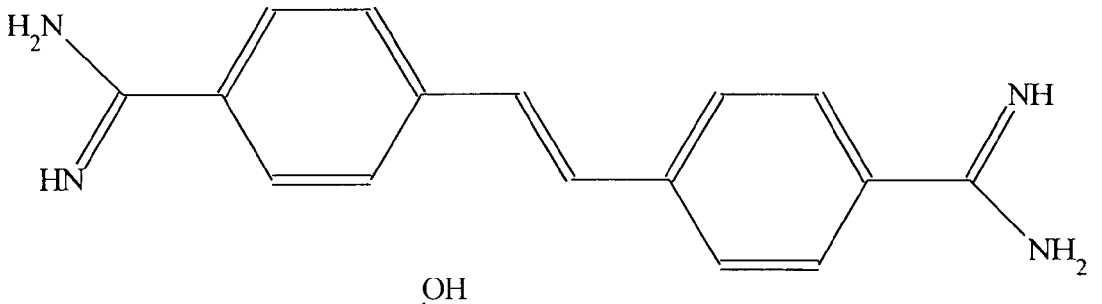
H-3



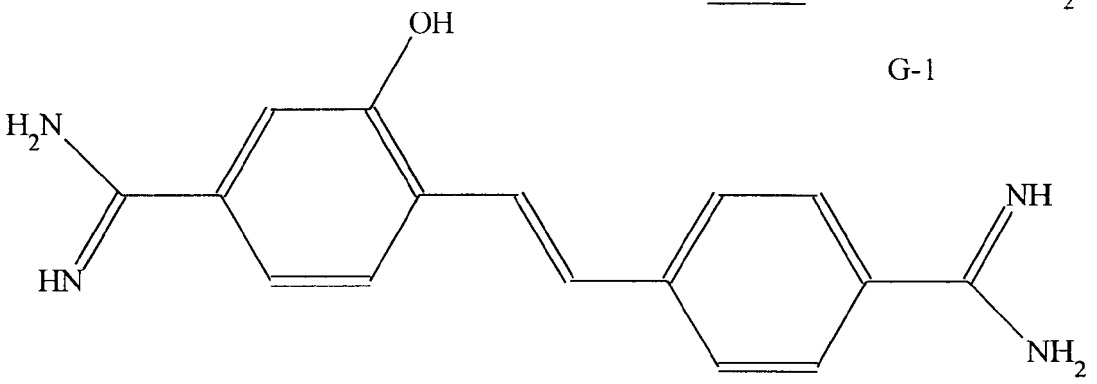
H-4



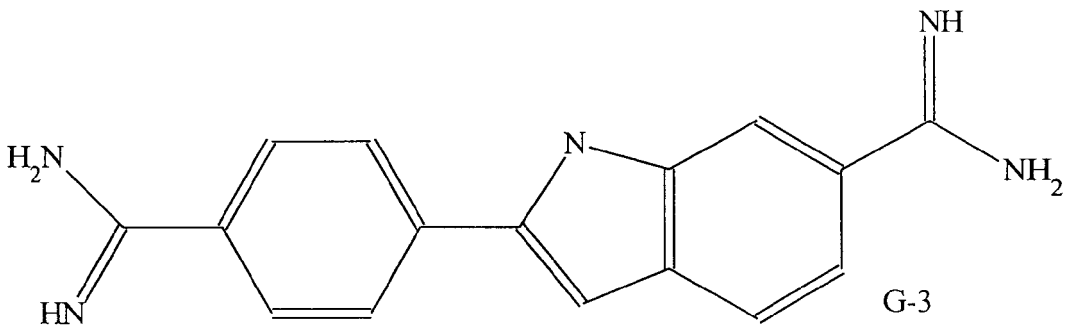
H-5



G-1



G-2



G-3