

(19)



(10) **LT 3173 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

(11) Patent numeris: **3173**

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/04,  
A61K 31/15,  
A61K 31/185,  
A61K 31/70**

(21) Paraiškos numeris: **IP170**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 10 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 02 27**

(31,32,33) Prioritetas: **9007453.5, 1990 04 03, GB 9012166.6, 1990 05 31, GB  
9103075.9, 1991 02 13, GB**

(72) Išradėjas:  
**Washington Odur Ayuko, GB**

(73) Patent savininkas:  
**Radopath Limited, A Jersey Company, 17 Bond Street, St.Helier, Jersey, Channel Islands,  
GB**

(74) Patentinis patikėtinis:  
**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001  
Vilnius, LT**

---

(54) Pavadinimas:  
**Trinitrobenzolų arba karmino rūgšties panaudojimas vėžio arba virusinėms ligoms gydyti**

(57) Referatas:

Šiame išradime pateikiami junginiai ir radikalai trinitrobenzolo ir/arba karmino rūgšties arba jų darinių pagrindu, kurie vartojami mažomis dozėmis, veikia kaip priešvėžiniai ir priešvirusiniai agentai. Šie junginiai arba iš jų sudarytos kompozicijos gali būti skiriamos žmonėms arba gyvūnams peroraliai arba paraenteraliai paruošus gryno vandens/suspensijos praskiestus tirpalus  $10^{-3}$  -  $10^{-5}$  mol/l koncentracijos. Vertingiausios kompozicijos, kai jos sudaromos iš vieno ar daugiau minėtų junginių ir antrachinono (tokio, kaip karmino rūgštis). Karmino rūgštis viena rodo išreikštą priešvirusinį aktyvumą.

Šis išradimas yra susijęs su junginiais ir gydomosiomis kompozicijomis, kurių pagrindą sudaro trinitrobenzolas ir/arba karmino rūgštis (ar jų dariniai), kurie prie tam tikrų žemų koncentracijų pasižymi priešvėžiniu arba priešvirusiniu veikimu.

Tradicioniai vėžio gydymo būdai paprastai yra chirurgija, radioterapija, chemoterapija arba jų kombinacija. Nors šie gydymo būdai dažnai yra efektyvūs prailginant ligonio gyvenimą arba kartais sunaikinant vėžį, jie pasižymi gerai žinomu pavojingu pašaliniu poveikiu. Visai neseniai buvo atskleisti alternatyvūs kai kurių vėžio ligų gydymo būdai. Vienas iš tokių būdų - imunoterapija - yra skirtas stiprinti įgimtą pacientų imuninės sistemos galimybę kovoti su vėžiu.

Nors diagnozės ir gydymo būdai per pastaruosius keletą dešimtmečių buvo žymiai patobulinti, bendras pacientų išgyvenimo koeficientas pagerėjo labai nežymiai, ypač ligonių su išsigalėjusiais augliais, kurie buvo gydomi šiais ortodoksiniais metodais. Ir nors alternatyvūs metodai, pavyzdžiui, imunoterapija, atrodo yra perspektyvūs, tačiau ligi šiol naudojami gydymo būdai gali padėti tik nedaugeliui ligonių, jie vis dar pasižymi toksiniu veikimu ir/arba yra sudėtingi ir brangūs.

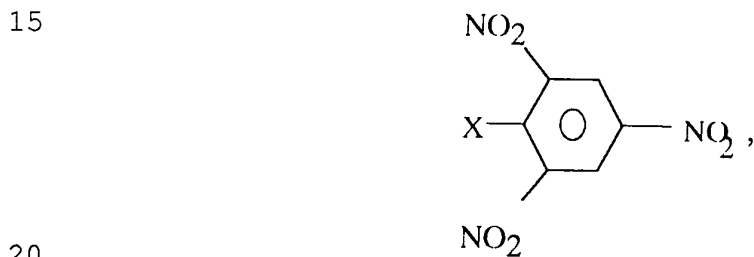
Antivirusinėje medicinoje yra žinoma daug antivirusinių vaistų, bet terapijai gali prisireikti didelių jų dozių arba jie gali būti riboto efektyvumo. Ligi šiol surastas vienintelis pastebimai efektyvus vaistas ŽIV gydyti yra AZT, tačiau gydymo rezultatai yra nepastovūs ir vaistas yra brangus.

Šiame išradime sprendžiamos minėtos problemos tam panaudojant lengvai prieinamą trinitrobenzolo junginių ir/arba karmino rūgšties (pavienių arba jų kombinacijų)

mažas dozes. Yra nustatyta, kas keisčiausia, kad šie junginiai yra efektyvios priešvėžinės arba priešvirusinės medžiagos, kai jos naudojamos mažomis koncentracijomis nepriklausomai nuo paciento svorio.

5 Toksiškumo ir kainų problemos, tiesiogiai susiję su ankstesniais gydymo būdais, šiuo atveju yra neaktualios.

Tuo būdu, vienu aspektu išradimas, skirtas žmonių ar gyvūnų augliams bei virusinėms infekcijoms gydyti arba jų profilaktikai, yra kompozicija, kurią sudaro junginys, ištirpintas arba disperguotas vandens aplinkoje esant nuo  $10^{-3}$  iki  $10^{-15}$  molių litre koncentracijai, ir kurio bendroji formulė yra:



kurioje X yra parinktas iš: OH,  $\text{NH}_2$ , halogenas, sulfogrupė, karboksilo grupė,  $\text{OCH}_3$  arba pakeista arba nepakeista hidrazilo grupė, kurios formulė:



kurioje A yra vandenilis arba azoto atomo nesuporuotas elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė arba Y ir Z kartu su prijungtu azoto atomu sudaro azotą turintį heterociklinį junginį; kai X yra pakeista ar nepakeista hidrazilo grupė, kaip aukščiau paminėta, viena iš  $\text{NO}_2$  grupių gali būti pakeista sulfogrupe. Sulfogrupė šiuo atveju yra sulfonato druskos grupė, pasirinktinai natrio ar kalio sulfonatai ( $\text{SO}_3\text{Na}$  ar  $\text{SO}_3\text{K}$ ) ir karboksilo grupė šiuo

30

35

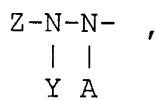
atveju yra karboksilato druskos grupė, pasirinktinai natrio ar kalio karboksilatai.

5 Kitu aspektu išradimas, skirtas žmonių ar gyvūnų augliams bei virusinėms infekcijoms gydyti ar jų profilaktikai, yra kompozicija, kurią sudaro:

(a) vienas ar daugiau junginių, kurių bendroji formulė:

10  $X-P,$

kurioje P yra nitrofenilas ir X yra parinktas iš: OH, NH<sub>2</sub>, halogenas, sulfogrupė, karboksilo grupė, OCH<sub>3</sub> arba pakeista arba nepakeista hidrazilo grupė, kurios  
15 formulė:

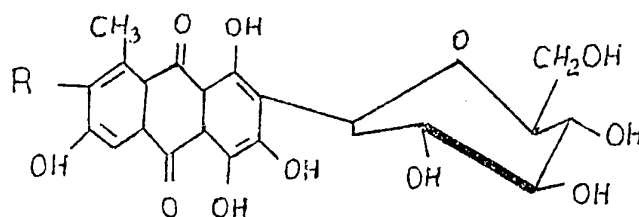


20 kurioje A yra vandenilis arba azoto atomo nesuporuotas elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė arba Y ir Z kartu su prijungtu azoto atomu sudaro azotą turintį neterociklinį junginį; kai X  
25 yra pakeista ar nepakeista hidrazilo grupė, kaip aukščiau paminėta, viena iš NO<sub>2</sub> grupių gali būti pakeista sulfogrupe; ir

30 (b) chinonas, pavyzdžiui, karmino rūgštis arba jos dariniai.

Kitas išradimo aspektas yra farmacinis arba veteri-  
narinis sąstatas, kurią sudaro junginys, kaip apibrėžta  
35 aukščiau, ištirpintas arba disperguotas vandens aplinkoje esant nuo 10<sup>-3</sup> iki 10<sup>-15</sup> molių litre koncentracijai.

Reikšminga yra tai, kad nustatytas karmino rūgšties  
antivirusinis poveikis, kai pagal išradimą rūgštis  
naudojama viena mažomis moliarinėmis koncentracijomis.  
Toku būdu svarbus išradimo aspektas yra karmino  
rūgšties ir jos darinių panaudojimas vaistinių  
preparatų, skirtų virusinių ligų, pavyzdžiui, ŽIV,  
profilaktikai ar gydymui, gamybai. Tokių darinių  
bendroji formulė yra:



kurioje R yra COOH (t.y. karmino rūgštis) arba kuri  
nors kita organinė ar neorganinė funkcinė grupė,  
pavyzdžiui,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_3$ , [K, H arba Na], o C - glikozidas  
yra bet koks cukrus. Antrachinonas gali būti  
pasirinktinai benzochinonas (vienas žiedas) arba  
naftachinonas (dvigubas žiedas).

Nesigilinant į tikslų mechanizmą, manoma, kad aukščiau  
paminėti junginiai veikia inicijuodami ir palaikydami  
laisvųjų radikalų mechanizmą, tokiu būdu gamindami  
aktyvias chemines medžiagas, kurios selektyviai  
atakuoja nenormalių ląstelių struktūras. Leidinyje  
"Cancer Research" 36 (1978), Bachur ir kiti, 1745-1750  
psl. aprašo galimus laisvųjų radikalų mechanizmus  
sąryšyje su žinomu biologiniu poveikiu priešvėžinių  
vaistų, į kuriuos įeina chinonas. Postuluoju, kad šie  
vaistai gali sukelti nuo deguonies priklausomus  
laisvuosius radikalus, pavyzdžiui, superoksido arba  
hidroksilo radikalus. Matyt, kad šiame išradime  
aukščiau paminėti junginiai veikia kaip redokso  
reciklinio mechanizmo katalizatoriai, kurie nuolat  
gamina laisvuosius radikalus, pavyzdžiui, superoksidas.

Laisvieji radikalai arba jų šalutiniai produktai selektyviai atakuoja vėžio ląsteles arba virusus.

Pagal išradimą pageidautinas kompozicijas sudaro trinitrobenzolo darinys (pavyzdžiui, pikrilo chloridas arba difenilo pikrilhidrazinas (DPPH), antrachinonas, turintis dalį glikozido (pavyzdžiui, karmino rūgštis arba jos darinys), arba vieno ar daugiau trinitrobenzolo darinių ir antrachinono glikozido priemaiša.

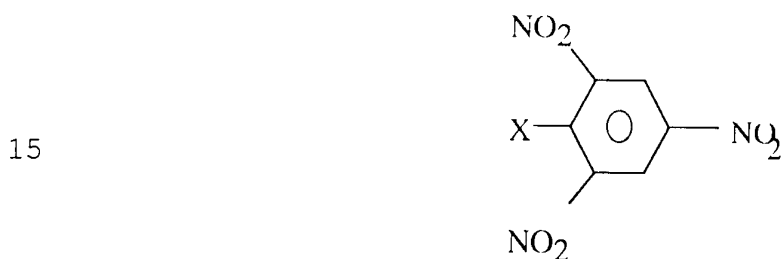
Karmino rūgštis laboratorijoje buvo naudojama nukleino rūgštims nudažyti ir, kas įdomu, jos poveikis DNA slopina, tarp kitko, laisvųjų radikalų akceptoriai (Lown ir kiti, Biorganic Chem. 8 (1979), 17-24 psl.). Be to, toks sąstatas susideda iš aktyvių ingredientų, ištirpintų ar susperguotų vandens aplinkoje, esant nuo  $10^{-3}$  iki  $10^{-15}$  molių litre koncentracijai ir gali būti naudojamas per os arba parentaliai. Karmino rūgštis yra ypatingai vertinga virusų gydymui.

Pilnesniam šio išradimo supratimui ir jo privalumams atskleisti tikslinga pasiremti žemiau pateikiamu detalizuotu aprašymu kartu su pridedamais brėžiniais, kuriuose:

Fig. 1 pateiktas NMRI pelių, kurioms buvo transplantuotos MAC16 storosios žarnos vėžio ląstelės, vidutinio išgyvenimo laiko dienomis grafikas po gydymo įvairiomis pikrilo chlorido terapiškai efektyviomis koncentracijomis pagal šio išradimo rekomendacijas; o

Fig. 2 pateiktas GM892 ląstelių kultūros dozės reakcijos grafikas į difenilo pikrilhidrazilą (DPPZ) ir difenilo pikrilhidraziną (DPPH), naudojamus pagal šio išradimo rekomendacijas.

Grižtant prie įvairių specifinių išradimo aspektų paminėtina, kad junginys, inicijuojantis ir palaikantis laisvųjų radikalų mechanizmą, gali būti ištirpintas ar disperguotas vandens aplinkoje terapiškai efektyvia koncentracija apytikriai nuo  $10^{-3}$  iki  $10^{-15}$  molių litre. Tokie junginiai katalitiškai paleidžia laisvųjų radikalų grandines reakcijas, tokiu būdu gamindami aktyvias chemines medžiagas, kurios selektyviai atakuoja nenormalias ląsteles. Vienas tokių junginių rinkinys susideda iš nitrobenzolo darinių, kurių bendroji formulė yra:



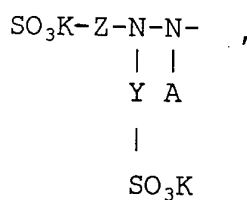
kurioje X yra parinktas iš: OH, NH<sub>2</sub>, halogenas, sulfogrupė, karboksilo grupė, OCH<sub>3</sub> arba pakeista ar nepakeista hidrazilo grupė. Kai X yra hidroksilo radikalas, junginys yra pikrino rūgštis. Kai X yra chloras, susidaro pikrino chloridas ir taip toliau. Sulfogrupė šiuo atveju yra sulfonato druskos grupė, pasirinktinai natrio ar kalio sulfonatas (SO<sub>3</sub>Na arba SO<sub>3</sub>K) ir karboksilo grupė šiuo atveju yra karboksilato druskos grupė, pasirinktinai natrio arba kalio karboksilatas. Halogenas yra Cl, Br arba F. Šiuo atveju hidrazilo grupė arba darinys yra radikalas, kurio bendroji formulė yra:



35 kurioje A yra vandenilis arba vieno azoto atomo nesuporuotas elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė arba Y ir Z kartu su papildomu azoto atomu sudaro azoto turintį

heterociklinį junginį (t.y. karbazilo grupė); kai X yra pakeista ar nepakeista hidrazilo grupė, viena iš NO<sub>2</sub> grupių, kaip aukščiau paminėta, gali būti pakeista sulfogrupe. Pavyzdžiui, ten, kur A yra vandenilis ir Y bei Z yra fenilo grupės, bendras junginys tampa difenilo pikrilhidrazinu (DPPH). Ten, kur A yra nesuporuotas elektronas ir Y bei Z yra fenilo grupės, susidaro difenilo pikrilhidrazilo (DPPZ) radikalas. Karbazilo pikrilaminas (CPZ) susidaro, kai A yra vandenilis ir Y bei Z yra suporuotos fenilo grupės, tokiu būdu sudarydamos azotą turintį heterociklinį junginį. Vieno, ypatingai pageidaujamo, vandenyje tirpaus darinio iš hidrazilo darinių grupės struktūrinė formulė yra:

15



20

kurioje Y ir Z yra fenilo grupės, kalis, pasirinktinai - vandenilis ar natriis.

25

Kitas ypatingai tinkamas darinys yra difenilo dinitrosulfonato fenilhidrazilas (DDSH), į kuri įeina kalio sulfonato druskos grupė SO<sub>3</sub>K (pakeitimui 5-NO<sub>2</sub> grupe), šiuo atveju yra sintezuojama difenilhidrazinui reaguojant su 2-chlor-3,5 dinitrobenzolo sulforūgšties kalio druska, alkoholyje arba praskiestame dioksane, po to gaunamą hidraziną oksiduojant švino dioksidu. Papildomos DDSH radikalų sintezės detalės išdėstytos straipsnyje "Hidrazino laisvųjų radikalų chemijos srities tyrimai", VIII serija, M.A. Ikrina ir kiti, Žurnal obščei chimii, 1962 gruodis, t.32, Nr. 12, pp.

30

35

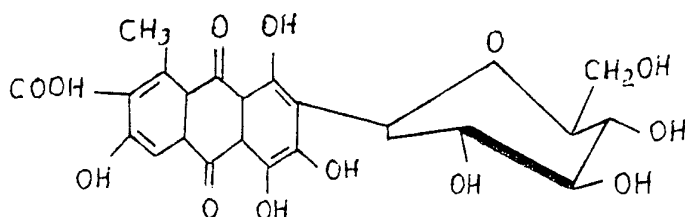


3952-3953, kuris čia pateikiamas kaip cituojamas šaltinis.

5 Buvo parodyta, kad aukščiau paminėti trinitrobenzolo dariniai, pvz., difenilo pikrilhidrazinas, yra efektyvūs, kai skiriami recipientui ypatingai gryname vandens tirpale/suspensijoje, kurios koncentracija svyruoja tarp  $10^{-3}$  -  $10^{-15}$  molių (t.y. "terapiškai efektyvi koncentracija"). Fig. 1 pateiktas NMRI pelių, 10 kurioms buvo transplantuotos MAC16 storosios žarnos vėžio ląstelės, vidutinio išgyvenimo laikų dienomis grafikas po gydymo injekcijomis po oda įvairiomis terapiškai efektyviomis pikrilo chlorido koncentracijomis, remiantis šio išradimo 15 rekomendacijomis. Kaip matyti iš Fig. 1, negydyti kontroliniai gyvūnai išgyveno vidutiniškai mažiau nei 10 dienų, tuo tarpu gyvūnai, gydyti įvairiomis nustatytomis pikrilo chlorido koncentracijomis, išsiskyrė žymiu išgyvenimo koeficientu. Geriausi 20 rezultatai gauti naudojant  $10^{-12}$  molių koncentraciją, kai gyvūnams buvo daromos poodinės injekcijos penkias (5) dienas (viena injekcija per dieną). Naudojant šią koncentraciją daugumai gydytų gyvūnų navikai neatsirado 60 dienų.

25 Fig. 2 pateiktas GM892 ląstelių kultūros dozės reakcijos grafikas į difenilo pikrilhidrazilą (DPPZ) ir difenilo pikrilhidraziną (DPPH). Brėžinyje pavaizduotas 3-6 skirtingų eksperimentų, kuriuose buvo naudotas 30 Coulter'io skaitiklis ląstelių skaičiui nustatyti, vidurkis. Kaip matyti iš Fig. 2, abi medžiagos pasižymi reikšmingu šiai ląstelių kultūrai priešnavikiniu aktyvumu in vitro, kada naudojamos ypatingai gryname vandens tirpale/suspensijoje, kurios praskiedimas 35 svyruoja tarp  $10^{-3}$  ir  $10^{-15}$  molių.

Svarbūs terapiniai rezultatai gauti naudojant farmacinės arba veterinarinės kompozicijas, kurias sudaro aukščiau paminėti junginiai po vieną ar kombinacijoje, aukščiau aprašytos koncentracijos, ištirpinti ar disperguoti vandens aplinkoje. Pavyzdžiui, viena karmino rūgštis (arba jos dariniai) yra ypatingai vertinga antivirusinė medžiaga. Į karmino rūgštį įeina C-glikozidas ( $C_6H_{10}O_5$ ), šonine grandine sujungtas su polihidroksiantrachinonu, kas atsispindi formulėje:



Kombinuotu atveju viena, pageidautina kompozicija sudaryta iš vieno ar daugiau trinitrobenzolo darinių ir antrachinono, į kurią įeina dalis glikozido, pasirinktinai karmino rūgštis. Pavyzdžiui, viena iš tokių kompozicijų sudaryta iš pikrilo chlorido (arba pikrilo sulfonato) ir karmino rūgšties mišinio. Nors ir nepaminėtas apribojimas, pikrilo chlorido ir karmino rūgšties santykis šiuo atveju yra tarp 1:1 ir 1:2, o aktyvių sudėtinių dalių terapiškai efektyvi koncentracija apytikriai yra tarp  $10^{-3}$  ir  $10^{-15}$  molių. Terapiškai efektyvus farmacinio mišinio kiekis tirpale ar suspensijoje yra tarp 2,0-5,0 ml ir šis kiekis aiškiai iš esmės nepriklauso nuo gydomo gyvūno kūno svorio.

Jeigu pageidaujama, tai ir daugiau nei vienas trinitrobenzolas gali būti įjungtas į mišinį. Pavyzdžiui, kai naudojami pikrino rūgštis ir DPPH, šie trinitrobenzolai gali veikti sinergiškai, generuodami laisvuosius radikalus ir laisvųjų radikalų grandininės reakcijos mechanizmą. Jeigu naudojamas chinonas, jis gali būti

5 taip pat OH laisvųjų radikalų šaltinis. Vieno mišinio paruošimo atveju iš anksto nustatyti pikrino rūgšties, DPPH ir karmino rūgšties kiekiai yra sumaišomi ypatingai gryno vandens tirpale/suspensijoje, kurios praskiedimas svyruoja tarp  $10^{-3}$  ir  $10^{-15}$  molių koncentracijos. DPPH yra labiausiai tirpus, po jo seka karmino rūgštis ir po to - pikrino rūgštis. Nors nepaminėta, farmacinė ar veterinarinė kompozicija gali būti paruošta švariame stikliniame inde sterilioje aplinkoje pirmiausia tirpinant hidrazido darinį dukart distiliuotame, dejonizuotame vandenyje. Po to įdedama karmino rūgštis ir sumaišoma su tirpalu. Po to įdedama pikrino rūgštis ir tirpalas kruopščiai išmaišomas. Pageidaujamai moliarinei koncentracijai gauti galima po 10 to naudoti serijinį skiediklį. Alternatyviu atveju, trys sudėtinės dalys sumaišomos kartu prieš ištirpinant nešiklyje.

20 Pagal kitus išradimo požymius laisvųjų radikalų grandinės mechanizmo efektyvumas gali būti padidintas, įvednt geležies arba bet kurio kito pereinamojo metalo, ypač vario. Nors smulkiai neaprašyta, akivaizdu, kad aukščiau aprašytos priešnavikinės medžiagos gali būti įvedamos recipientui po oda, į veną arba naudojant tinkamą nešiklį arba užpildą. Nors ir dukart distiliuotas, dejonizuotas vanduo yra pageidautinas skystis tirpalui/suspensijai gauti, kiti skiedikliai taip pat gali būti naudojami, pavyzdžiui, dimetilsulfoksidas/vandens tirpalas, arachisų aliejus, 25 alyvų aliejus, augalinis aliejus arba kukurūzų aliejus. Kitas naudingas laisvųjų radikalų mechanizmo katalizatorius yra (mažos koncentracijos) polinesoti riebioji rūgštis, kuri yra ilgagrandininė laisva karboninė rūgštis, paprastai randama lipiduose.

35

Reikėtų suprasti, kad nors pagal šį išradimą ir turimi galvoje trinitrobenzolo dariniai yra pikrino rūgštis,

pikrilo chloridas, pikrilo sulfonatas, difenilo pikrilhidrazinas ir difenilo pikrilhidrazilas, kiti trinitrobenzolo junginiai taip pat yra tinkami laisvųjų radikalų mechanizmo katalizatoriai. Tokie junginiai  
5 įeina į aukščiau pateiktą bendrąją formulę.

Aukščiau pateiktoje bendroje formulėje, kurioje A yra vandenilis ir Y yra fenilo grupė, tai Z gali būti, pavyzdžiui, bet kuri aromatinė grupė, kaip kad parodyta  
10 Fig. 3, arba alifatinė grupė, kaip kad tai parodyta Fig. 4. Kitu atveju Y ir Z gali būti bet kurie iš aromatinių junginių, parodytų Fig. 5. Kitas "fenilo" darinių rinkinys yra gautas iš junginių, parodytų Fig. 6, o "karbazilo" darinių rinkinį apibrėžia formulė,  
15 pateikta Fig. 7. Nors ir nepaminėtas apribojimas, šiuo atveju hidrazino dariniais yra difenilo pikrilhidrazinas (DPPH) ir jo dariniai, pavyzdžiui, difenilo pikrilhidrazilas (DPPZ), fenilo pikrilhidrazinas (PPH), karbozilo pikrilaminas (CPZ) ir  
20 2-sulfofenilas, 2-sulfofenilas, pikrilhidrazinas.

Be to, nors aukščiau pateiktame nagrinėjime buvo apibrėžtos tik naujos priešvėžinės ir antivirusinės terapinės galimybės, reikėtų suprasti, kad pagal  
25 išradimą trinitrobenzolo ir karmino rūgšties darinių generuojamos aktyvios cheminės medžiagos gali taip pat pasižymėti reikšmingu priešgrybeliniu ir priešbakteriniu poveikiu. Taip pat yra tiriamos tokių žemos koncentracijos vaistų panaudojimo galimybės  
30 genetiniams ir autoimuniniams sutrikimams gydyti.

Vieno bandomojo tyrimo atveju šešiasdešimt ketverių metų amžiaus moteris su gimdos kaklelio vėžiu buvo gydoma difenilo dinitrosulfonato fenilhidrozilu (DDSH).  
35 Sistemiškai tiriant nustatyta, kad ligonei sumažėjo pilvo srities skausmai, anemija, vaginalinis kraujavimas. Ginekologinio tyrimo metu rasta, kad didelė masė

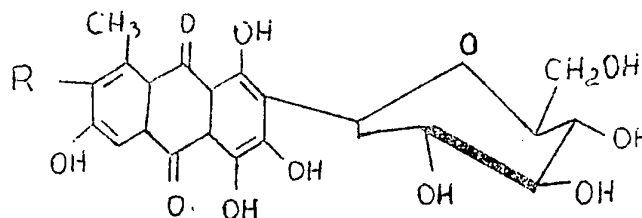
kyšojo iš gimdos kaklelio ir siekė iki lateralinės dubens sienelės. Pacientei buvo diagnozuotas 3 stadijos kaklelio vėžys (squamous cell carcinoma), vėliau tai patvirtinta tiriamosios chirurgijos metu, kada  
5 išplitusios metastazinės masės taip pat buvo rastos pilvo srityje. Po paskutinės diagnozės ligonė buvo gydoma vieninteliu DSSH, išstirpintu bidistiliuotame ir dejonizuotame vandenyje,  $10^{-9}$  molių koncentracijos po 2,0 ml poodinėmis injekcijomis. Jokie kitokie vaistai  
10 nebuvo duodami. Ligi paskutinių klinikinių tyrimų pas ligonę nerasta vėžio bei pastebimų liekamųjų metastazių.

Kito bandomojo tyrimo metu šešiolikos metų berniukas,  
15 kuriam buvo diagnozuota metastazinė feochromocitoma, apėmusi kepenis ir žandikaulį, taip pat buvo gydomas  $10^{-9}$  molių koncentracijos DDSH poodinėmis injekcijomis. Pirmo tyrimo metu buvo nustatytas labai pakilęs ligonio kraujospūdis (180/160), nenormalus širdies ritmas ir  
20 intensyvus skausmas žando srityje. Pirmoji poodinė injekcija buvo padaryta 1990 m. balandžio mėnesį, o kita injekcija atlikta 1990 m. lapkričio mėnesį. Ligi paskutinių tyrimų paciento kraujospūdis yra normalus, žandikaulio skausmas yra sumažėjęs, bendra sveikata  
25 laikoma gera.

Iš aukščiau pateiktų bandomųjų tyrimų matyti, kad karmino rūgštis pasižymi išryškintu svarbiu antivirusiniu poveikiu, kai ji išstirpinta maža  
30 koncentracija vandenyje. Viename bandomajame tyrime trisdešimt septynerių metų amžiaus vyrui standartiniu ELISA metodu buvo diagnozuotas teigiamas ŽIV. Pirmą kartą tiriant 1990 metų lapkričio mėnesį pacientui buvo nustatyta burnos pienligė, labai ūmi juostiškoji  
35 pūslelinė (herpes zooster), apimanti kairiąją orbitinę sritį, labai padidėję abiejų pusių kaklo limfmazgiai ir padidintos kepenys bei blužnis. Po to ligonis buvo

gydomas karmino rūgštimi, ištirpinta dvigubos distiliacijos dejonizuotame vandenyje  $10^{-6}$  molių koncentracijos poodinėmis injekcijomis. Penkias dienas pacientui buvo leidžiama po vieną 2,0 ml injekciją per dieną. Po penkių dienų, panašus penkių dienų kursas buvo pakartotas (penkias dienas po vieną injekciją per dieną). Po keturių kursų (20 injekcijų) paciento bendra savijauta buvo gera, jis nebebuvo anemiškas, buvo praėjusi burnos pienligė ir išnykusi kaklo limfmazgių bei juostiškosios pūslelinės infekcija. Blužnis bei kepenys buvo normalūs, padidėjo paciento svoris. Kas svarbu, paciento leukocitų skaičius padidėjo nuo 2000 ląstelių/mm<sup>3</sup> iki 12400 ląstelių/mm<sup>3</sup>, atitinkamai padidėjus hemoglobiniui nuo 11,8 iki 14,7 gramų dekalitre.

Šie duomenys yra svarbūs ir rodo, kad karmino rūgštis, esant aprašytai efektyviai koncentracijai, stimuliuoja imuninę sistemą. Tikimasi, kad kiti chinonai, kurių šoninėse grandinėse yra cukrus (ir jų dariniai), gali taip pat pasižymėti antivirusiniu aktyvumu, jei naudojami pagal čia pateiktus nurodymus. Tokiu būdu svarbus šio išradimo požymis yra karmino rūgšties ir jos darinių panaudojimas ruošiant vaistus virusinių ligų, pavyzdžiui, AIDS profilaktikai ar gydymui. Šių darinių bendroji formulė yra:



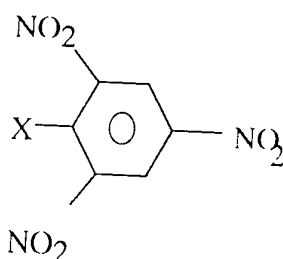
kurioje R yra COOH (karmino rūgštis) arba kita organinė arba neorganinė funkcinė grupė, pavyzdžiui, NH<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub> [K, H arba Na], o C - glikozidas yra bet koks cukrus.

Antrachinonas gali pasirinktinai būti benzochinonas (vienas žiedas) arba naftachinonas (dvigubas žiedas).

- 5 Kadangi išradimas aprašytas dalinai remiantis įvairiais pateiktais konkrečiais pavyzdžiais, turintys patirti šioje srityje supras, kad įvairios modifikacijos, sukeitimai, praleidimai ir pakeitimai gali būti padaryti nenukrypstant nuo reikalo esmės.

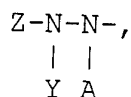
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Žmonių ir gyvūnų auglių arba virusinių infekcijų gydymui arba profilaktikai skirta kompozicija, b e -  
s i s k i r i a n t i tuo, kad jos aktyvus komponentas  
yra junginys, ištirpintas ar disperguotas vandenyje  
esant koncentracijai  $10^{-3}$  -  $10^{-15}$  mol/l, kurio bendroji  
formulė



I,

kurioje X yra parinktas iš OH, NH<sub>2</sub>, halogeno, sulfogrupės, karboksilo grupės, OCH<sub>3</sub> arba pakeistos ar nepakeistos hidrazilo grupės, kurios formulė yra:



kurioje A yra vandenilis arba azoto atomo nesuporuotas elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė, arba Y ir Z kartu su prijungtu azoto atomu sudaro azotą turintį heterociklą, su sąlyga, kad, kai X yra pakeista ar nepakeista hidrazilo grupė, kaip aukščiau paminėta, viena iš NO<sub>2</sub> grupių gali būti pakeista sulfogrupe.

2. Žmonių ir gyvūnų auglių arba virusinių infekcijų gydymui arba profilaktikai skirta kompozicija, b e -  
s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra:

(a) vienas ar daugiau junginių, kurių bendroji formulė yra:



X - P,

5 kurioje P yra trinitrofenilas ir X yra parinktas iš OH, NH<sub>2</sub>, halogeno, sulfogrupės, karboksilo grupės, OCH<sub>3</sub> arba pakeistos ar nepakeistos hidrazilo grupės, formulės



15 kurioje A yra vandenilis arba nesuporuotas azoto atomo elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė, arba Y ir Z kartu su prijungtu azoto atomu sudaro azotą turintį heterociklą, su sąlyga, kad, kai X yra pakeista ar nepakeista hidrazilo grupė, kaip aukščiau paminėta, viena iš NO<sub>2</sub> grupių gali būti pakeista sulfogrupe; ir

20

(b) chinonas, pasirinktinai antrachinonas, turintis glikozido liekaną, geriau karmino rūgštį.

25 3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad sulfogrupė yra sulfonato druskos grupė, pasirinktinai natrio arba kalio sulfonatas.

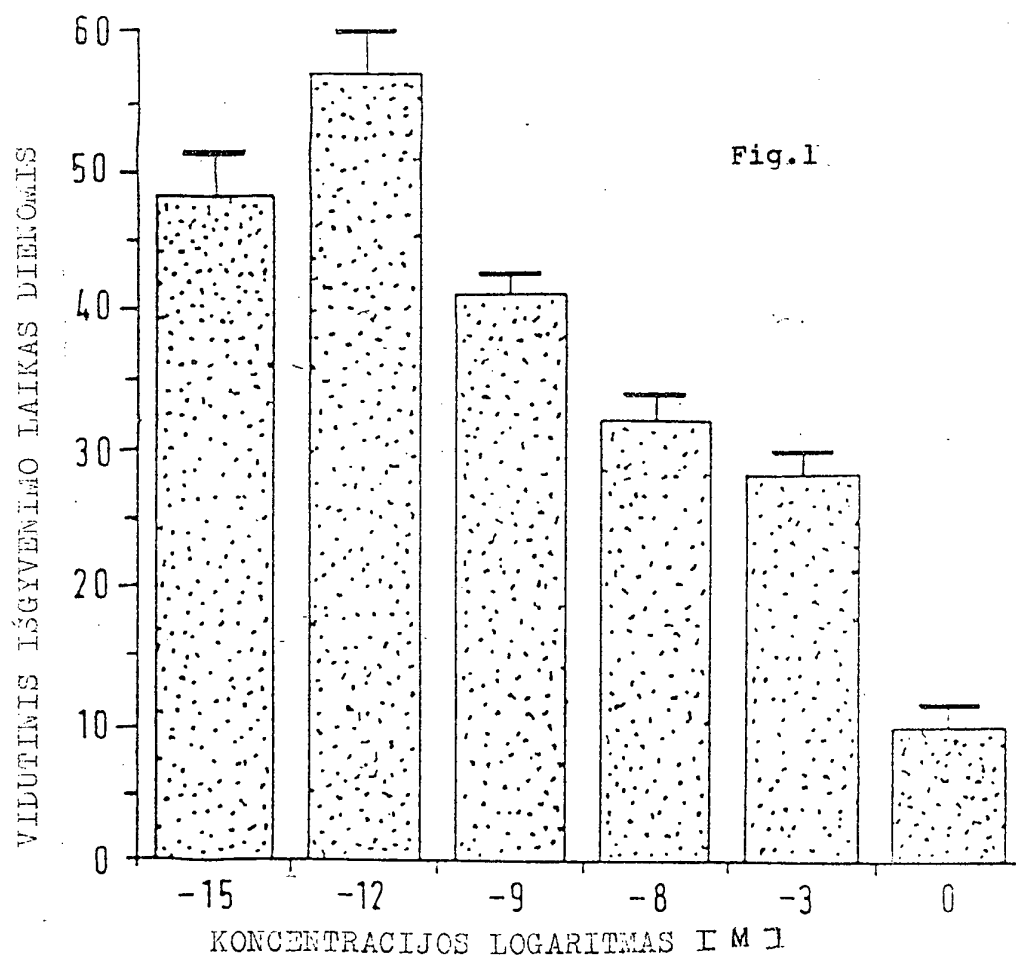
30 4. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad karboksilo grupė yra karboksilato druskos grupė, pasirinktinai natrio arba kalio karboksilatas.

35 5. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i - r i a n t i tuo, kad halogenas yra Cl, Br arba F.

6. Kompozicija pagal bet kurią iš 1-5 punktų, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra pikrino rūgštis, pikrilo chloridas, pikrilo sulfonatas

arba difenilo pikrilhidrazinas, arba bet kurie du ar daugiau iš jų.

- 5 7. Kompozicija pagal bet kurią iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vienetinė dozė pasirinktinai yra 2,0 - 5,0 ml tirpalo arba dispersijos.
- 10 8. Kompozicija, pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje taip pat yra antrachinono glikozidas, pasirinktinai karmino rūgštis.
- 15 9. I formulės junginio, nurodyto 1 punkte, pasirinkto kartu su antrachinono glikozidu, pvz. karmino rūgštimi, panaudojimas vaistų, skirtų vėžio arba virusinės ligos profilaktikai arba gydymui, paruošimui.
- 20 10. Panaudojimas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginys yra vandens terpėje  $10^{-3}$  -  $10^{-15}$  mol/l koncentracijos.
- 25 11. Kompozicijos, turinčios savo sudėtyje antrachinono glikozidą, pasirinktinai karmino rūgštį, ištirpintą vandenyje  $10^{-3}$  -  $10^{-15}$  mol/l koncentracijos, panaudojimas žmonių ir gyvūnų virusinių infekcijų terapijai.
- 30 12. Antrachinono glikozido, pasirinktinai karmino rūgšties panaudojimas, vaistų, skirtų virusinių infekcijų profilaktikai ar gydymui, paruošimui.
13. Panaudojimas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vaistas skiriamas ŽIV infekcijos profilaktikai arba gydymui.



GM892 LĄSTELIŲ KULTŪROS DOZĖS REAKCIJA

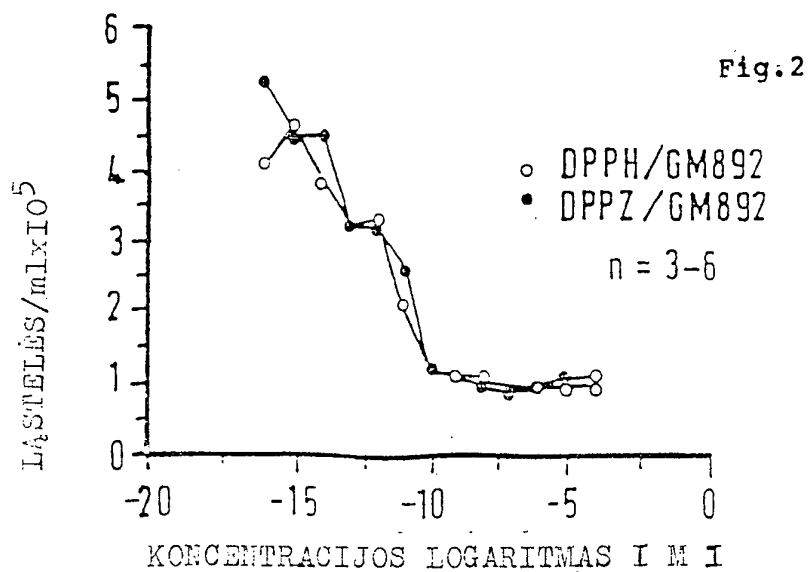
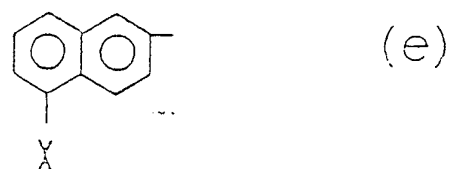
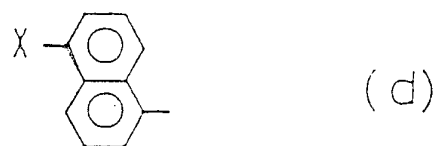
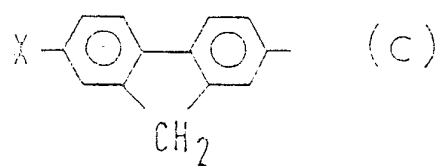
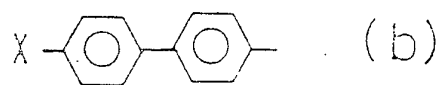
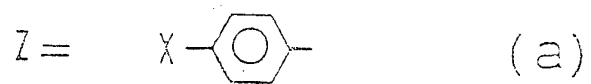
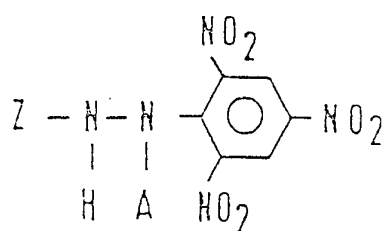


Fig. 3



KUR  $X = [H, F, Cl, Br, CH_3, NO_2, SO_3 (Na, K), CH_3O]$

Fig.4

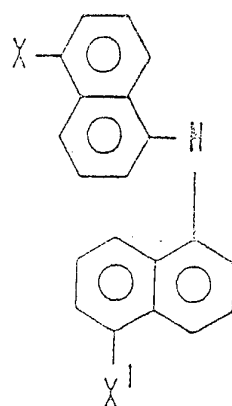


KUR Z =

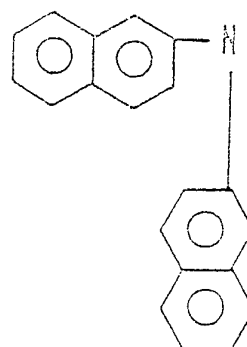
- (a)  $(-\text{CH}_2-)_n$
- (b)  $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-)_n$
- (c)  $(-\text{CH}=\text{CH}-)_n$
- (d)  $(-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-)_n$
- (e)  $(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$
- (f)  $(\text{CH}_3)_3-\text{C}-$
- (g)  $(\text{CH}_3)_2-$

Fig.5

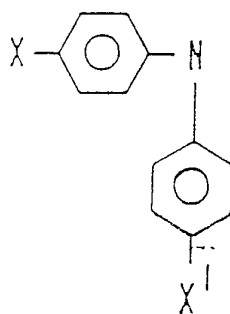
(a)



(b)

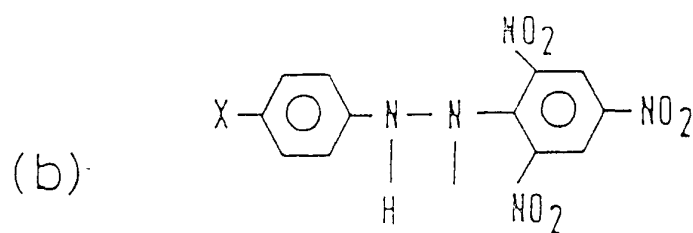
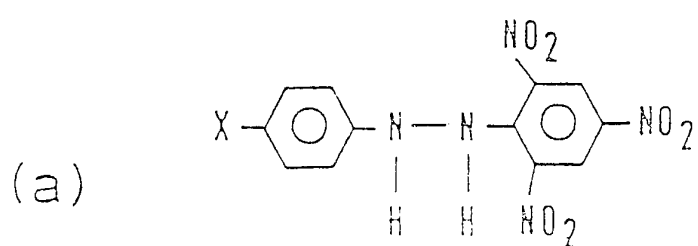


(c)



KUR  $X, X' = [H, F, Cl, Br, CH_3, NO_2, SO_3, (Na, K), CH_3O]$

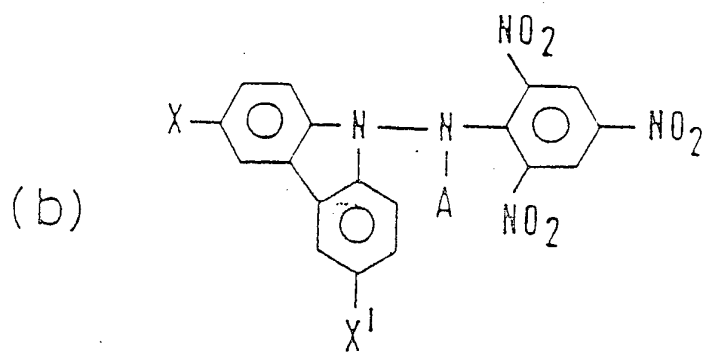
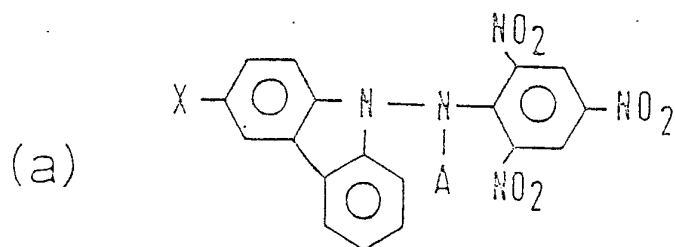
Fig.6



FOR X = [H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>(Na, K), CH<sub>3</sub>O]

Fig.7

"KARBAZILO" DARINIŲ RINKINĮ  
APIBRĖŽIA ŠIOS FORMULĖS:



KUR  $X, X' = [H, F, Cl, Br, CH_3, NO_2, SO_3(Na, K), CH_3O]$