

(11) Patento numeris: **3197**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/12,**
A61K 31/19,
A61K 31/70,
A61K 31/165,
A61K 31/195

(21) Paraiškos numeris: **IP329**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 03 27**

(72) Išradėjas:
Washington Odur Ayuko, GB

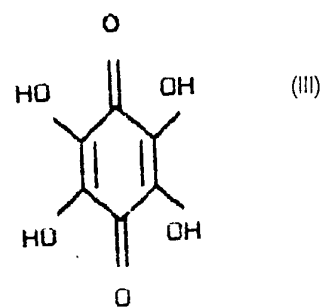
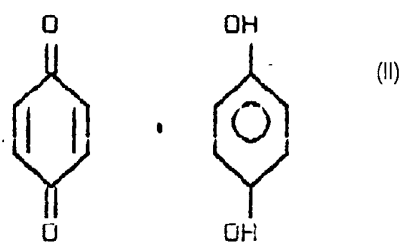
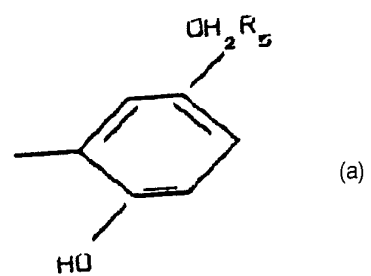
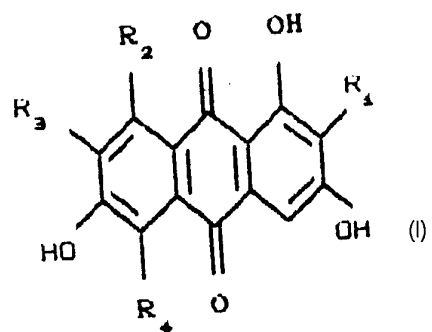
(73) Patento savininkas:
RADOPATH LIMITED, 17 Bond Street, St. Helier, Jersey, Channel Islands, GB

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

(54) Pavadinimas:
Chinonų panaudojimas vėžiui arba AIDS gydyti

(57) Referatas:

Išradimas skirtas farmacinei kompozicijai, kurioje yra mažiausiai vienas chinonas, ir jos panaudojimui ligos, ypač vėžio ir virusinių infekcijų, gydymui. Vaisto mišinyje yra mažiausiai vienas chinonas, ištirpintas arba disperguotas skystame skiediklyje arba nešiklyje, esant apie 10^{-3} mol/l ir mažesnei koncentracijai, geriau mažesnei negu 10^{-18} mol/l. Šiame mišinyje mažiausiai bent vienas chinonas yra pageidautinas: antrachinono glikozidas, dar geriau karmino rūgštis. (I) formulės junginys, kur R_1 yra vandenilis, cukrus, pvz., $-C_6H_{11}O_5$, hidroksilas (a), kuriame R_5 yra $-CH_2NHAC$, $-CH_2OH$, $-CH(NH_2)CO_2H$ arba CH_2NH_2 ; R_2 yra metilas arba $-CO_2H$; R_3 yra vandenilis, $-NH_2$ arba $-SO_3X$, kuriame X yra H, Na arba K; ir R_4 yra vandenilis arba hidroksilas (II) formulės chinhidronas; (III) formulės tetrahidroksichinonas.



Šis išradimas skirtas farmacinei kompozicijai, ypatingai kompozicijai, turinčiai mažiausiai vieną chinoną, ir jos panaudojimui ligos, ypač vėžio ir virusinių infekcijų, gydymui.

5

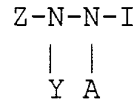
Tradicioniai vėžio gydymai paprastai susideda iš chirurgijos, radioterapijos, chemoterapijos arba kokios nors jų kombinacijos. Nors šie gydymai dažnai yra efektyvūs, prailginant paciento gyvenimą arba kartais sunaikinant vėžį, jie turi gerai žinomus rimtus šalutinius poveikius. Visai neseniai buvo atlikti alternatyvūs mėginimai gydyti tam tikrus vėžius. Viena tokia technologija, imunoterapija, yra skirta sustiprinti įgimtą paciento imuninės sistemos sugebėjimą kovoti su vėžiu.

Nors diagnostinės ir gydymo priemonės žymiai pagerėjo per paskutinius dešimtmečius, tačiau pasiektas tik labai mažas pagerėjimas prailginant bendrą pacientų išgyvenimo laiką, ypač tų su dideliais augliais, gydytų šiais ortodoksiais metodais. Dar daugiau, nors alternatyvios priemonės, tokios kaip imunoterapija, yra daug žadančios, tokie gydymai gali padėti tik ribotam pacientų skaičiui. Be to, jie taip pat rodo toksinį šalutinį poveikį ir/arba yra sudėtingi ir brangiai atliekami. Mano paraiškoje PCT/GB91/00517, atspausdintoje kaip WO 91/15200 1991 m. spalio 17-tą, tarp kitų, po GB paraiškos Nr. 91 03075.9, užregistruotos 1991 m. vasario 13-tą, yra aprašytas ir paskelbtas naudotinu žmogaus ir gyvulio neoplazmos ir virusinių infekcijų terapijoje ir profilaktikoje receptūra, susidedanti iš:

(a) vieno ar daugiau junginių, turinčių bendrą formulę:

kur P yra trinitrofenilas ir X yra pasirenkamas iš OH, NH₂, halogeno, sulfo grupės, karboksilo grupės, OCH₃, arba pakeistos ar nepakeistos hidrazilo grupės, turinčios formulę:

5



10 kurioje A yra vandenilis arba azoto atomo neporinis elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė Y ir Z kartu su gretimu azoto atomu sudaro azotą turintį heterociklą; su sąlyga, kad kai X yra pakeista arba nepakeista hidrazilo grupė, kaip
15 pasakyta aukščiau, viena iš NO₂ grupių gali būti pakeista sulfo grupe; ir

(b) chinonas, gali būti antrachinonas, turintis glikozidinę dalį, geriau karmino rūgštį.

20

Taip pat aprašyti ir įeina į to išradimo apibrėžtį:

(A) Kompozicija, panaudojama žmogaus virusinių susirgimų terapijoje, susidedanti iš antrachinono glikozido, pasirinktinai gali būti iš karmino rūgšties, ištirpintos vandenyje, esant 10⁻³ - 10⁻¹⁵ mol/l koncentracijai; ir
25

(B) Kompozicija, panaudojama virusinių ir infekcijų gydymui ir profilaktikai, susidedanti iš antrachinono glikozido, pasirinktinai gali būti iš karmino rūgšties.
30

Ši paraiška taip pat pretenduoja į prioritetą į
35 paraišką Nr. 91 03075.9, užregistruotą 1991 m. vasario 13-tą, ir yra nukreipta į tokį priėjimą prie vėžio gydymo uždavinio, į kuri įeina gatavai turimų chinono

junginių, tokių kaip karmino rūgštis (ar viena, ar mišinyje) panaudojimas mažomis koncentracijomis.

5 Turinys, aprašytas ir sudarantis išradimo apibrėžtį čia, yra paraiškos Nr. 91 03075.9 autentiškas turinys, kuris nebus paskelbtas patentuose, tvirtinamuose valstybiškai, už aukščiau nurodytos tarptautinės paraiškos ribų.

10 Tuo būdu, šios paraiškos išradimo esmė yra paremta stebinančiu ir nauju atradimu, kad chinono junginiai yra efektyvūs *per se, inter alia*, kaip antivėžiniai ir
15 antivirusiniai agentai, kada paskiriami žemomis koncentracijomis, iš esmės neatsižvelgiant į paciento kūno svorį. Toksiškumas ir išlaidų problema, susijusi su ankstesnėmis gydymo priemonėmis, atitinkamai nebeiškyla.

Tuo būdu iš vienos pusės išradimas pateikia farmacinį
20 mišinį, kurio sudėtyje yra mažiausiai vienas chinonas, ištirpintas arba disperguotas skystame skiediklyje arba nešiklyje, esant apie 10^{-3} mol/l ar mažesnei koncentracijai.

25 Kol ligos, pvz., priešnavikinis poveikis, naudojant nedideles apie 10^{-3} mol/l ar mažesnes koncentracijas mažiausiai vieno chinono, mechanizmas arba mechanizmai nėra visiškai aiškūs, tikima, kad ji gali būti priežastimi vieno ar daugiau iš tokių reiškinių:

30 (a) laisvi radikalai, kurie gali veikti kūno ląstelinę struktūrą, pvz., tiesioginis laisvų radikalų arba jų produktų citotoksinis veikimas;

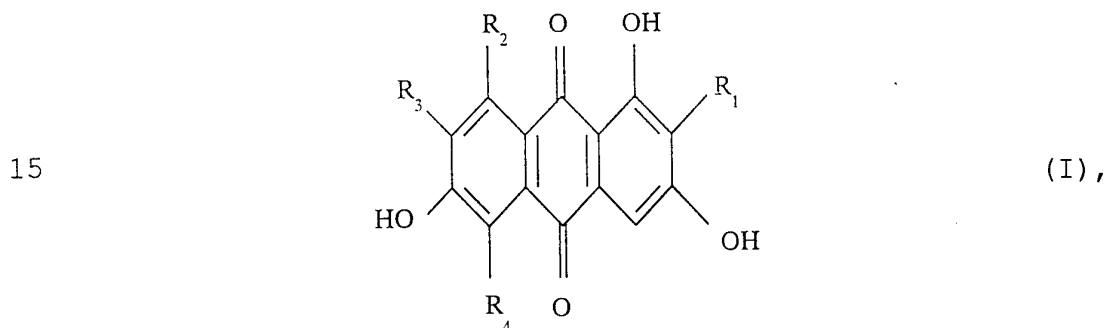
35 (b) imuninės sistemos moduliacija, tame tarpe, pvz., citokinezės indukcija; ir

(c) poveikis į kraujotaką, pvz., auglio kraujotaką.

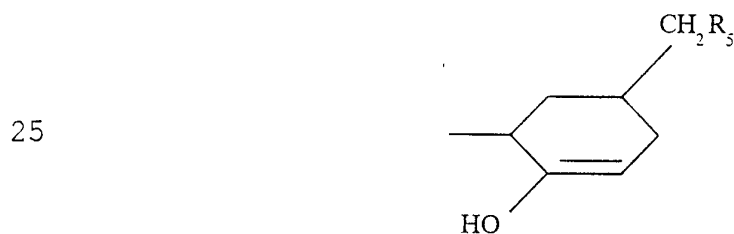
Išradimo kompozicijoje vienas arba mažiausiai vienas chinonas gali būti oksiduotoje arba redukuotoje formoje teikiant pirmenybę:

Antrachinono glikozidui, dar geriau - karmino rūgščiai;

Junginiui formulės



20 kurioje R_1 yra vandenilis, cukrus, pvz., $-C_6H_{11}O_5$, hidroksi,



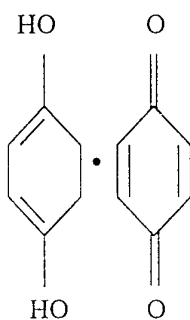
30 kuriame R_5 yra $-CH_2NHAc$, $-CH_2OH$, $-CH(NH_2)CO_2H$ arba $-CH_2NH_2$; R_2 yra metilas arba $-CO_2H$; R_3 yra vandenilis, $-NH_2$ arba $-SO_3X$, kuriame X yra H , Na arba K ; ir R_4 yra vandenilis arba hidroksilas;

Chinhidronui formulės

35

5

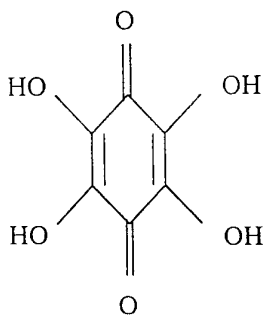
5



(II)

10 Tetrahidroksichinonui formulės

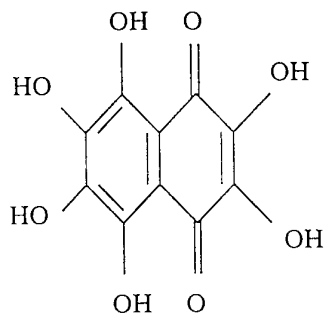
15



(III)

20 arba jo dariniui, tokiam kaip

25



(IIIa)

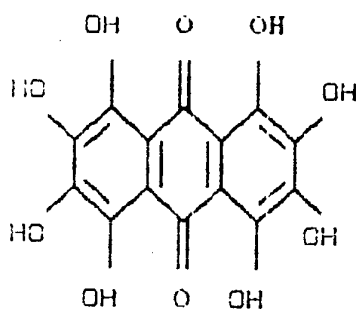
30 2,3,5,6,7,8-heksahidroksi-naftochinonas

arba

35

6

5



(IIIb)

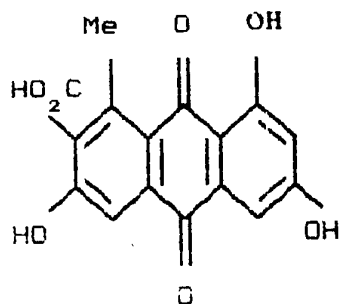
10 1,2,3,4,5,6,7,8-oktahidroksi-antrachinonas

Junginiai, kuriems reikėtų teikti pirmenybę, iš (I)-os formulės gali būti išskirti iš kokcidinių vabzdžių ir gali būti reziumuoti taip:

15

Lakainė rūgštis D formulės

20

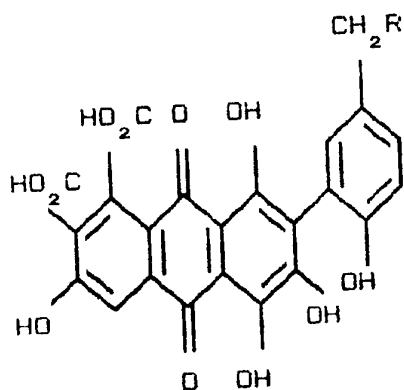


(IV)

25

Kitos lakainės rūgštys formulės:

30



(V)

35

Lakainės rūgštys:

A, $R=CH_2NHAc$

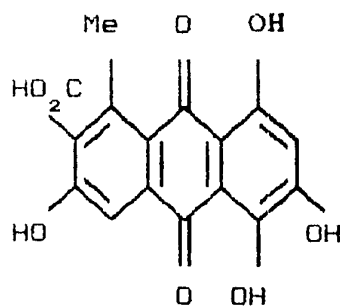
5 B, $R=CH_2OH$

C, $R=CH(NH_2)CO_2H$

E, $R=CH_2NH_2$

10

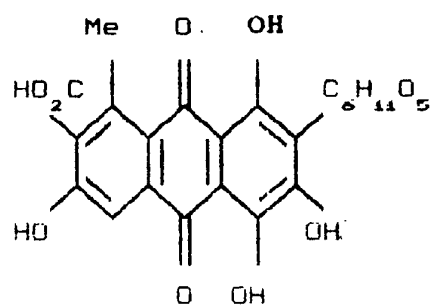
Kermeso rūgštis formulės:



(VI)

20

Karmino rūgštis formulės:



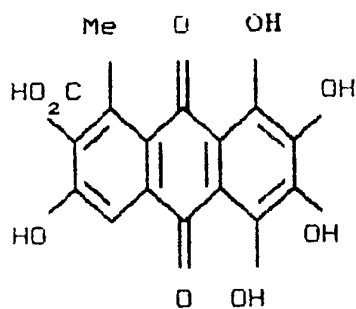
(VII)

25

30

Ceroalbolino rūgštis formulės:

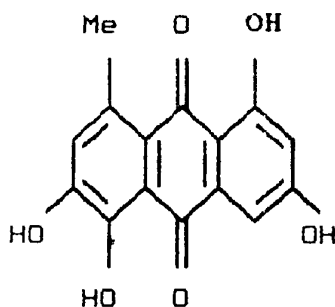
5



(VIII)

10 Eritrolakinas formulės:

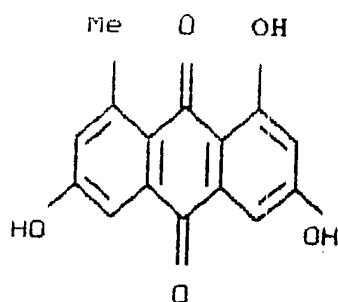
15



(IX)

20 Deoksieritrolakinas formulės:

25



(X)

30 Ir taip, aplamai šis išradimas naudoja polihidrok-
silintus chinonus, kurie yra pajėgūs redoks cikliškumui
ir galbūt taip pat pajėgūs veikti per vieną ar daugiau
iš aukščiau paminėtų mechanizmų, pvz., pradedant ir
plečiant laisvą radikalios grandinės reakciją šeimi-
35 ninko kūne prie tokių koncentracijų, kaip apibrėžta.

Geriausia išradimo kompozicija yra paremta vienu ar mažiausiai bent vienu chinonu kaip esmine aktyvia komponente arba dar geriau - mažiausiai dviem chinonais. Taip pat geriau, kai aktyvūs junginiai, pvz., chinonai, dalyvauja apytikriai lygiais kiekiais.

Kompozicija, kuriai ypač reikėtų teikti pirmenybę, yra mišinys, susidedantis iš karmino rūgšties, chinhidrono ir/arba tetrahidrochinono. Tiksliau, toks mišinys susideda iš apytikriai lygių kiekių karmino rūgšties, chinhidrono ir tetrahidroksichinono.

Šio išradimo kompozicijoje aktyvus chinono junginys arba junginiai kiekvienas turėtų būti nedidelių koncentracijų prie kurių labiau vyksta laisvų radikalų reakcijos negu alkilinio reakcijos. Pastarosios gali vykti iki 10^{-2} mol/l koncentracijos ir todėl išradimo kompoziciją paprastai sudaro mažiausiai vienas chinonas apytikriai 10^{-3} mol/l ir žemesnės koncentracijos. Prie tokių koncentracijų aktyvus chinonas(ai) gali inicijuoti laisvų radikalų endogenines reakcijas gyvulio šeimininko viduje. Tokios reakcijos selektyviai užmuša ląsteles, kurios yra vėžinės arba apimtos kitos ligos, tokios kaip virusinių ataka arba kitų mikrobu ataka arba net cheminė ataka, pvz., antioksidantais.

Geriau, kai kiekvieno chinono koncentracija yra apie 10^{-3} - 10^{-18} mol/l, dar geriau apie 10^{-3} - 10^{-15} mol/l, o labiausiai tinkamos koncentracijos yra apie 10^{-6} - 10^{-15} mol/l.

Šio išradimo junginyje tirpikliu arba nešikliu gali būti bet kuris skystas tirpiklis ar nešiklis kuris yra farmaciškai priimtinas. Tuo būdu, tirpikliu ar nešikliu gali būti vanduo arba jis gali susidėti iš vandens, polietileno glikolio, aliejaus, tokio, kaip arachisų aliejus, arba skysto parafino.

Geresnis tirpiklis ar nešiklis yra du kartus arba tris kartus distiliuotas dejonizuotas vanduo ar polietileno glikolis, kur reikia lėtesnio atpalaidavimo. Nors du
5 kartus ar tris kartus distiliuotas dejonizuotas vanduo yra tinkamas tirpalo/suspensijos skystis, kiti skiedikliai/nešikliai, tokie kaip dimetilsulfoksido/vandens tirpalas, arachisų aliejus, alyvų aliejus, daržovių aliejus ar augalinis aliejus, gali būti taip pat
10 naudingi vartojimui.

Į išradimą taip pat įeina junginys, susidedantis iš mažiausiai vieno chinono, ištirpinto arba disperguoto farmaciškai priimtinoje skystoje terpėje, esant apie
15 10^{-3} - 10^{-18} mol/l koncentracijai, kuris gali būti naudojamas ligos žmoguje ir gyvuliuose terapijoje arba profilaktikoje.

Toks junginys, kaip apibrėžta čia, ir visi minėti junginiai gali būti paskirti vartoti per burną arba parenteraliai, pvz., po oda arba į raumenis. Tipiški junginiai gali būti naudojami 10^{-3} mol/kg - 10^{-18} mol/kg kūno svorio dozėmis, nors, kaip pažymėta aukščiau, jų poveikis yra gana nepriklausomas nuo kūno svorio.
25 Geriau, kai mišinys vartojimui per burną yra apie 10^{-3} - 10^{-6} mol/l koncentracijos. Alternatyviai, kai naudojami parenteraliai, kiekvienas chinonas turi žemesnę koncentraciją, tipiška apie 10^{-9} - 10^{-15} mol/l.

Išradimo kompozicija yra ypatingai naudinga vėžio ir virusinių infekcijų, tokių kaip AIDS, gydymui. Tačiau jie taip pat gali būti panaudoti gydyti bakterines ir grybelines infekcijas, kaip ir metabolines bei išsigimimo ligas. Faktiškai, kur tik yra ląstelės funkcijos pažeidimas, tipiška sukeltas antioksidanto pusiausvyros sutrikimo ląstelės viduje, ten gali padėti šio išradimo kompozicija, pataisydamas minėtą

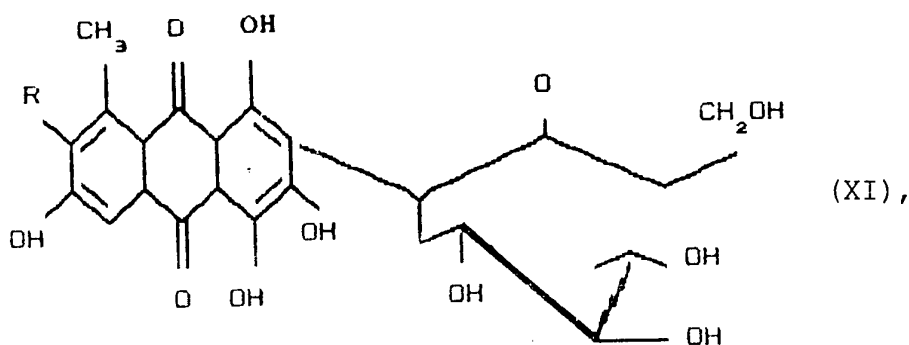
disbalansą. Tuo būdu, makro susirgimų pasireiškimas, sukeltas mikro disbalanso, yra pradedamas kontroliuoti ir pagaliau sunaikinamas, atstatant balansą tarp antioksidanto/oksidanto funkcijų ląsteliniame lygyje.

5

Išradimo mišinys gali būti farmacinė arba veterinarinė receptūra ir gali būti panaudota gaminti medikamentus žmogaus arba gyvulio gydymui.

10 Svarbu, kad karmino rūgštis parodė priešvėžinį poveikį, kai buvo panaudota viena prie žemų molinių koncentracijų pagal išradimą. Tuo būdu svarbus išradimo efektas yra karmino rūgšties ir jos darinių panaudojimas vėžio ar virusinių infekcijų profilaktikos
15 ir terapijos medikamentų paruošime. Tokie dariniai turi tokią bendrą formulę:

20



25

kurioje R yra COOH (t.y. karmino rūgštis) arba kokia kita organinė arba neorganinė funkcinė grupė, tokia
30 kaip NH_2 , $\text{SO}_3[\text{K}, \text{H}, \text{Na}]$ ir C-glikozidas yra bet koks cukrus. Taip pat antrachinonu gali būti pasirinktas benzochinonas (vienas žiedas) arba naftachinonas (dvigubas žiedas).

35 Neprisirišus prie tikslaus mechanizmo, tikimasi, kad junginiai, minėti aukščiau, veikia pradėdami ir plėsdami laisvų radikalų mechanizmą, tuo gamindami

aktyvias chemines rūšis, kurios selektyviai griaua nenormalią ląstelės struktūrą. Cancer Research 36(1978), 1745-1750, Bachur ir kt. aprašo galimus laisvų radikalų mechanizmus, susiejant su gerai žinomu chinono turinčių priešvėžinių vaistų biologiniu veikimu. Yra postuliuota, kad šie vaistai gali sudaryti nuo deguonies priklausančius laisvus radikalus, tokius kaip peroksidas arba hidroksilo radikalai. Šiame išradime yra galima, kad aukščiau paminėti junginiai tarnauja kaip katalizatoriai redoks recikliniam mechanizmui, kuris pastoviai generuoja laisvus radikalus, tokius kaip peroksidas. Laisvi radikalai arba jų šalutiniai produktai gali selektyviai veikti griaudami vėžio ląsteles arba viruso poveikį ir panašiai. Alternatyviai vienas ar daugiau kitų mechanizmų, minėtų aukščiau, gali būti tinkami arba vyraujantys.

Karmino rūgštis buvo panaudota laboratorijoje nukleino rūgščių dažymui ir, kas įdomu, jos poveikis į DNR yra slopinamas, tarp kitų, laisvų radikalų akceptoriais (Lown ir kt., Bioorganic Chem. 8 (1979), 17-24.).

Tipiška vienetinė išradimo junginio dozė tirpale arba suspensijoje yra geriau apie 2 ml. Tačiau galima naudoti ribose 2-5 ml, kas yra ypač naudinga, kai mišinys yra paskiriamas injekcijomis. Iš kitos pusės, kai junginys skiriamas per burną, tam tinkamas skiediklis, toks kaip vanduo, gali būti panaudotas, kad būtų patogų išgerti dozę tinkamu kiekiu, pvz., apie 100 ml.

Šios dozės gali aiškiai iš esmės nepriklausyti nuo kūno svorio ir tipiškas paskyrimas būtų, pvz., injekcijomis 3 kartus per savaitę, kas auglio atveju būtų daroma, kol auglys išnyksta. Tada gali dar būti paramos dozė,

skiriama vartoti per burną, sakykim, 4 kartus per dieną.

5 Pagal kitą šio išradimo požymį postuluoto laisvų radikalų grandinės reakcijos mechanizmo efektyvumas gali būti padidintas, paskiriant geležį arba kitą perėjimo metalą, ypač varių. Dar kitas naudingas katalizatorius laisvam radikalų mechanizmui yra (žema koncentracija) polineprisotinta riebioji rūgštis, kuri
10 yra ilgos grandinės laisva karboksilinė rūgštis, paprastai randama lipide.

Apskritai karmino rūgštis ir t.t. terapiškai efektyviomis koncentracijomis, kaip aprašyta čia, pasirodo,
15 stimuliuoja imuninę sistemą. Dar daugiau, karmino rūgštis ir kiti chinonai gali būti naudingai panaudoti minėtomis koncentracijomis kartu su junginiu, aprašytu PCT/GB91/00517, t.y.:

20 vienas arba daugiau junginių bendros formulės:



kurioje P yra trinitrofenilas ir X yra parenkamas iš
25 OH, NH₂, halogeno, sulfo grupės, karboksilo grupės, OCH₃, arba pakeistos ar nepakeistos hidrazilo grupės, kurios formulė:



kurioje A yra vandenilis arba azoto atomo neporinis elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z
35 yra organinė grupė arba Y ir Z kartu su gretimu azoto atomu sudaro azotą turintį heterociklą; su sąlyga, kad kai X yra pakeista arba nepakeista hidrazilo grupė, kaip pasakyta aukščiau, viena iš NO₂ grupių gali būti

pakeista sulfo grupe, ir kiekvienos koncentracija yra apie 10^{-3} mol/l ar mažiau.

5 Junginiai pagal šį išradimą ir jų panaudojimas dabar bus aprašyti iliustracijomis, vien tik remiantis toliau pateiktais specifiniais pavyzdžiais.

1 Pavyzdys

10 Junginys AIDS gydymui buvo paruoštas pagal tokia receptūrą:

Karmino rūgštis

15 Dukart distiliuotas, dejonizuotas vanduo, apskaičiuojant, kad būtų 10^{-6} mol/l koncentracija.

2 Pavyzdys

20 Buvo tirtas lakūnas, 37 metų vyras, kuriam pagal standartinį ELISA testą buvo diagnozuotas teigiamas HIV. Pirmą kartą patikrinus 1990 lapkričio mėn., pacientas turėjo opinį burnos išbėrimą, labai sunkią kairio veido nervo pūslelinę, buvo paliesta ir kairės
25 akiduobės sritis, sunkūs abipusiai kaklo limfmazgiai, padidintos kepenys ir blužnis. Po to pacientas buvo gydytas karmino rūgštimi mišinyje pagal 1 pavyzdį poodinėmis injekcijomis. Pirmas penkias dienas pacientas gaudavo vieną 1.0 ml injekciją per dieną. Po
30 šešių dienų panašus penkių dienų kursas (viena injekcija į dieną penkias dienas) buvo pakartotas. Po ketvirtą kurso (20 injekcijų) paciento bendra savijauta buvo gera, jis daugiau nebuvo anemiškas, burnos išbėrimas, kaklo limfmazgių ir pūslelinė infekcija buvo
35 išvalytos. Kepenys ir blužnis buvo normalios, ir paciento svoris priaugo. Žymiai padidėjo paciento baltų kūnelių skaičius - nuo $2.000 \text{ ląst./mm}^{-3}$ iki 12.400

ląst./mm⁻³, kartu pakylant hemoglobiniui (Hb) nuo 11.8 iki 14.7 g/dcl.

3 Pavyzdys

5

Mišinys naudojimui gydyti vėžį buvo paruoštas pagal tokią receptūrą:

Karmino rūgštis

10

Triskart distiliuotas, dejonizuotas vanduo, apskaičiuojant, kad būtų 10⁻¹⁵ mol/l koncentracija.

4 Pavyzdys

15

P 388 pelių limfinių ląstelių buvo auginama BDFI pelėje. Po oda įvesta 5 ml 3 pavyzdžio kompozicijos. Pelė dar buvo gyva po šešių mėnesių.

20

5 Pavyzdys

AB, 36 metų namų šeimininkė buvo sveika iki 1991 m. balandžio mėnesio, kai ji pastebėjo limfmazgio padidėjimą jos kakle kartu su augliu pilvo viduje.

25

Klinikinis ištyrimas patvirtino esant išplitusį limfmazgių padidėjimą ir padidintą blužnį bei kepenis. Blužnis ir kepenys buvo atitinkamai 8 cm ir 4 cm žemiau šonkaulių krašto. Histologinis ir CT skanavimo įvertinimai patvirtino žemo laipsnio limfomos,

30

apimančios limfmazgius, blužnį, kepenis ir kaulų smegenis, diagnozę. Ji atsisakė chemoterapijos. Tada jai buvo paskirta karmino rūgštis, chinhidronas ir tetrahidroksichinonas. Kompozicijoje šie trys vaistai buvo sumaišyti lygiomis porcijomis steriliame

35

distiliuotame dejonizuotame vandenyje, esant 10⁻⁶M koncentracijai. Ji gavo 2 ml šios kompozicijos poodinėmis injekcijomis, panaudojant švarią sterilią

stiklinę ampulę 1, 3, 5 ir 7 dieną. Tada ji dar papildomai gavo šios kompozicijos gydymą per burną tris mėnesius. Terapijoje per burną gerdavo 100 ml minėto vaisto keturis kartus per dieną į tuščią skrandį. Ji sureagavo nedelsiant, ir trečio gydymo mėnesio pabaigoje klininkiniai ligos požymiai buvo visiškai išnykę. Ji dar buvo geros sveikatos šio aprašymo rašymo metu (1992 m. vasario mėn.).

10 6 Pavyzdys

GJ, 65 metų moteriai, turinčiai progresuojančią metastazinę melanomą, apėmusią dešinį viršutinių žandikaulių ir susijusių su akytkauliu sinusus ir daugybę odos žaizdų, 1991 gruodžio mėn. buvo taikytas toks gydymas, kaip ir 5 pavyzdyje, po to, kai ji nereagavo nei į radioterapiją, nei į chemoterapiją. Tuo laiku, kai šis aprašymas buvo rašomas, po šešių savaičių nuo gydymo pradžios, ji ryškiai sureagavo į gydymą. Visos periferinės odos žaizdos visiškai išnyko (didžiausia 4.5 x 4.5 cm), ir sinuso liga įveikia neurozę ir nyksta. Sutinimas ir raudonumas visiškai išnyko. Ji vis toliau tvirtai progresuoja.

25 7 Pavyzdys

RB, 46 metų moteris su metastaziniu 4-tos stadijos kaklo vėžiu turėjo ekstensyvų dubens susirgimą, apimantį kairį inkstą ir šalutines nuosėdas ant juosmeninių slankstelių. Jai buvo pritaikytas 5 pavyzdžio gydymas 1991 m. gruodžio 22-ą. Kai ji buvo vėl ištirta po šešių savaičių nuo gydymo pradžios, paaiškėjo, kad ji nejaučia jokio skausmo ir kaklo auglys buvo sumažėjęs perpus. Ji tęsia lėtą gijimą.

8 Pavyzdys

VW, 27 metų moteris 1989 metais buvo diagnozuotas AIDS, patvirtintas standartiniu ELISA testu. Ji atvyko
5 1991 m. spalio 10 d. su pastoviu karščiavimu, chroniniu viduriavimu, smarkiu kosuliu, žiauria burnos opalige, smarkiai krentančiu svoriu. Klinikinis įvertinimas parodė, kad ligonė labai silpna, stipriai anemiška ir turi išplitusį limfmazgių padidėjimą. Ji buvo išsekusi
10 ir turėjo žiaurią burnos opaligę su kraujuojančiais skauduliais visą mėnesį. Kraujo tyrimas tuo metu patvirtino anemiją, Hb 6.5 g% (normalios ribos 14.5-17.5 g%), baltų kūnelių skaičius buvo apie 2900 (normalios ribos 4.500-5.800/mm³). Jai taip pat buvo
15 skirtas 5-to pavyzdžio gydymas 1991 m. spalio 12 d. Kai ji buvo apžiūreta po aštuonių savaičių, visi jos simptomai buvo išnykę, jai buvo padidėjęs svoris. Ji buvo vidutiniškai anemiška, bet neturėjo padidėjusių limfmazgių ir burnos opaligės. Hb buvo 13.2 g% ir
20 leukocitų buvo 4800/mm³. Jos gijimas pastoviai tęsiasi.

Nors šis išradimas buvo aprašytas dalinai, nurodant įgyvendinimus, kuriems reikėtų teikti pirmenybę, šie
pasiekimai pripažins tas įvairias modifikacijas,
25 pakaitalus, praleidimus ir pakeitimus, kurie gali būti padaryti, nenukrypstant nuo išradimo dvasios ir sferos, kas nusakyta toliau pateikiamoje išradimo apibrėžtyje.

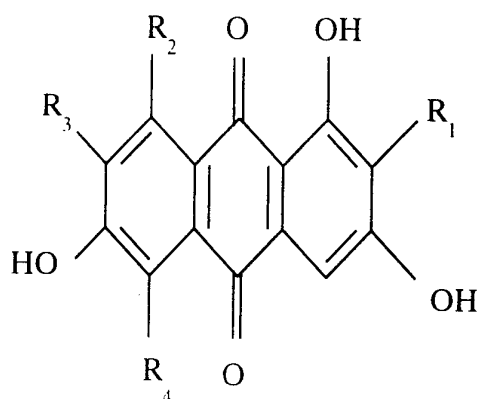
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad joje yra mažiausiai bent vienas chinonas,
ištirpintas arba disperguotas skystame skiediklyje arba
nešiklyje, esant 10^{-3} mol/l arba žemesnei koncen-
tracijai.

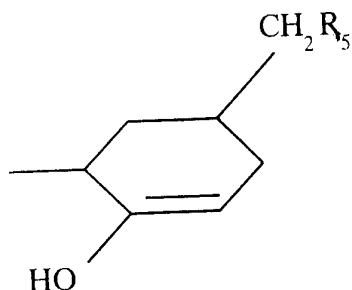
2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad joje mažiausiai bent vienas chinonas yra:

antrachinono glikozidas;

junginys formulės:



kurioje R_1 yra vandenilis, cukrus, pvz. $-C_6H_{11}O_5$,
hidroksilas,



kuriame R_5 yra $-CH_2NHAc$, $-CH_2OH$, $-CH(NH_2)CO_2H$

arba $-\text{CH}_2\text{NH}_2$; R_2 yra metilas arba $-\text{CO}_2\text{H}$; R_3 yra vandenilis, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{NH}_2$ arba $-\text{SO}_3\text{X}$, kuriame X yra H, Na arba K; ir R_4 yra vandenilis arba hidroksilas.

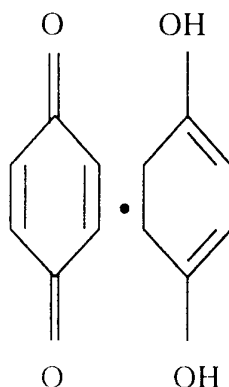
- 5 3. Kompozicija pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad joje mažiausiai bent vienas chinonas yra:

karmino rūgštis;

- 10 lakainė rūgštis A, B, C, D arba E, kermeso
rūgštis, ceroalbolino rūgštis, eritrolakinas arba
deoksieritrolakinas;

chinhidronas formulės:

15



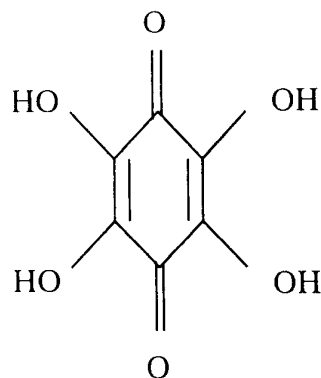
20

25

arba

tetrahidroksichinonas formulės:

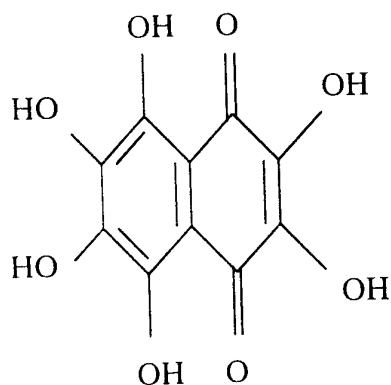
30



35

arba jo darinys, toks kaip:

5



(IIIa)

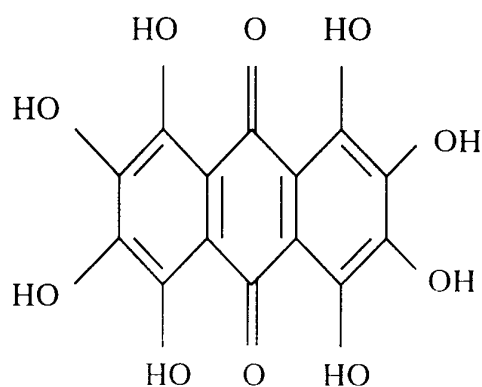
10

2,3,5,6,7,8-heksahidroksinaftochinonas

15

arba

20



(IIIb)

25

1,2,3,4,5,6,7,8-oksahidroksiantrachinonas

30

4. Kompozicija pagal bet kuri iš prieš einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra mažiausiai du chinonai.

35

5. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją chinonai įeina lygiais kiekiais.

6. Kompozicija pagal 4 arba 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji sudaryta iš karmino rūgšties,

chinhidrono ir/arba tetrahhidroksichinono, teikiant pirmenybę tokiai kompozicijai į kurią įeina lygūs karmino rūgšties, chinhidrono ir tetrahidroksichinono kiekiai.

5

7. Kompozicija pagal bet kurią iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje kiekvieno chinono koncentracija yra nuo 10^{-3} - 10^{-18} mol/l geriau 10^{-6} - 10^{-15} mol/l.

10

8. Kompozicija pagal bet kurią iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje skiediklį arba nešiklį sudaro vanduo, polietilenglikolis, aliejus, toks kaip arachisų aliejus, arba skystas parafinas, teikiant pirmenybę dukart arba triskart-distiliuotam dejonizuotam vandeniui.

15

9. Kompozicija pagal bet kurią iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra dozuotos formos vienetu, turinčiu nuo 2 iki 5 ml, geriau 2 ml, kompozicijos.

20

10. Kompozicija pagal bet kurią iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad mažiausiai vieną chinoną, ištirpintą ar disperguotą farmaciškai priimtinoje skystoje terpėje 10^{-3} - 10^{-18} mol/l koncentracijos, naudojamos žmogaus ir gyvūnų susirgimų terapijoje ir profilaktikoje.

25

11. Kompozicijos pagal bet kurią iš 1 - 9 punktų panaudojimas žmogaus arba gyvūno susirgimų terapijoje ir profilaktikoje.

30

12. Kompozicijos pagal 19 arba 20 punktą panaudojimas enteraliai arba parenteraliai.

35

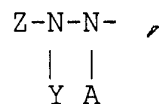
13. Kompozicijos pagal bet kuri iš prieš tai einančių punktų panaudojimas vėžio gydymui arba virusinių infekcijų, ypač AIDS, gydymui.

- 5 14. Kompozicija pagal bet kuri iš prieš tai einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji apima:

vieną ar daugiau junginių, turinčių bendrą formulę:



kurioje P yra trinitrofenilas ir X yra pasirenkamas iš OH, NH₂, halogeno, sulfo grupės, karboksilo grupės, OCH₃ arba pakeistos ar nepakeistos hidrazilo grupės,
15 formulės:



20

kurioje A yra vandenilis arba azoto atomo neporinis elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė ir Z yra organinė grupė, arba Y ir Z kartu su gretimu azoto atomu sudaro azotą turintį heterociklą; su sąlyga, kad
25 kai X yra pakeista arba nepakeista hidrazilo grupė, kaip pasakyta aukščiau, viena iš NO₂ grupių gali būti pakeista sulfo grupe, kiekviena 10⁻³ mol/l ir žemesnės koncentracijos.

- 30 15. Kompozicijos pagal bet kuri iš prieš einančių punktų panaudojimas medikamentų gamyboje.