

(11) Patent numeris: **4714** (51) Int. Cl.⁷ **A61F 13/00**

(21) Paraiškos numeris: **99-148**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 12 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 10 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US98/11956**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 06 09**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 12 20**

(31, 32, 33) Prioritetas: **874425, 1997 06 13, US**

(72) Išradėjas:

Michelle, Olga, Patricia, Giesteira Visser, ZA

(73) Patent savininkas:

**CRYOPRESERVATION TECHNOLOGIES CC,
607 21st Avenue, Rietfontein 0084, Pretoria, ZA**

(74) Patentinis patikėtinis:

Marija Vanda Antanaitienė, 43, a/d 3197, 2022 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

**Vaistų įvedimo įtaisas ir farmacinė kompozicija, skirti gydyti
sekinančius sindromus**

(57) Referatas:

Aprašomas naujas vaistų įvedimo įtaisas ir terapinė kompozicija, skirti gydyti sekinančius sindromus, pasireiškiančius gyvūnuose, o taip pat ir žmoguje. Pagal išradimą, polinis junginys, toks kaip dimetilformamidas arba dimetilsulfoksidas, yra įvedamas pacientui, kuriam reikia gydymo, geriausiai transdermiškai.

1. IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra skirtas vaistų įvedimo įtaisams, skirtiems gydyti gyvūnus, paveiktus sekinančiu sindromu, ypatingai sekinančiu sindromu, susijusiu su ŽIV infekcija arba piktybiniu augliu, įvedant polinį junginį, tokį kaip N, N'-dimetilformamidas (DMF) arba dimetilsulfoksidas (DMSO). Išradimas taip pat pateikia farmacinius preparatus, apimančius polinį junginį, tokį kaip DMF arba DMSO, skirtus gydyti gyvūnus, paveiktus sekinančiu sindromu.

2. IŠRADIMO SUKŪRIMO PRIELAIDOS

2.1 ŽMOGAUS IMUNODEFICITO VIRUSAS

Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV) sukelia atsparią ir progresuojančią infekciją, kuri daugumoje atvejų nulemia įgyjamo imunodeficitinio sindromo (AIDS) susiformavimą (Barre-Sinoussi ir kt., 1983, Science 220:868-870; Gallo ir kt., 1984, Science 224:500-503). Egzistuoja mažiausiai du skirtingi ŽIV tipai: ŽIV-1 (Barre-Sinoussi ir kt., 1983, Science 220:868-870; Gallo ir kt., 1984, Science 224:500-503) ir ŽIV-2 (Clavel ir kt., 1986, Science 223:343-346; Guyader ir kt., 1987, Nature 326:662-669). Žmonėse ŽIV replikacija pastebimai pasitaiko CD4⁺ T limfocitų populiacijose, ir ŽIV infekcija nulemia šio tipo ląstelės išsekvojimą ir pagaliau imuninį neatsparumą, oportunistines infekcijas, neurologines disfunkcijas, navikų augimą ir blogiausiu atveju – mirtį.

ŽIV yra retrovirusų iš lentivirusų šeimos narys (Teich ir kt., 1984. RNA Tumor Viruses. Weiss ir kt., eds., CSH-press, p. 949-956). Retrovirusai yra maži apvilkti virusai, kurie turi vienagrandį RNR genomą ir replikuojasi per DNR tarpinį produktą, gautą virusiniu būdu užkoduota atvirkštine transkriptaze, nuo RNR priklausoma DNR polimeraze (Varmus, H., 1988. Science 240:1427-1439). Kiti retrovirusai apima, pavyzdžiui, onkogeninius virusus, tokius kaip žmogaus T-ląstelės leukemijos virusus (HTLV-I, -II, -III), ir kačių leukemijos virusą.

ŽIV viruso dalelė susideda iš virusinio apvalkalo, dalinai proteinų, pažymėtų p24 ir p28, kapsidės dalyje, kartu su virusiniu RNR genomu ir tais fermentais, būtinais ankstesniems replikacijos atvejams. Miristilintas gag proteinas suformuoja išorinį virusinį apvalkalą aplink virusinį apvalkalą, kuris, savo ruožtu, apsuptas lipidų membranos apvalkalu, yra gaunamas iš infekuotos ląstelės membranos. ŽIV apvalkalo paviršiaus glikoproteinai yra sintezuojami kaip atskiras 160 kilodaltonų proteinas pirmtakas, kuris yra skaldomas ląstelės proteaze viruso butonizacijos metu į du glikoproteinus, gp41 ir gp120. gp41 yra transmembraninis glikoproteinas, o gp120 yra ekstraląstelinis glikoproteinas, kuris išlieka nekovalentiškai susijęs su gp41, galimai trimetrine arba multimetrine forma (Hammerskjöld, M. ir Rekosh, D., 1989. Biochem. Biophys. Acta 989:269-280).

ŽIV, panašiai kaip kiti apvilkti virusai, įterpia virusinę genetinę medžiagą į šeimininko ląstelę per viruso apvalkalą, kuriam tarpininkavo ir virusinio taikinio membranų susilieėjimas. ŽIV yra nukreiptas į CD4⁺ ląsteles, nes CD4 ląstelės paviršiaus proteinas (CD4) veikia kaip ląstelinis receptorius į ŽIV-1 virusus (Dalglish ir kt., 1984. Nature 312:763-767; Klatzmann ir kt., 1984. Nature 312:767-768. Maddon ir kt. 1986. Cell 47:333-348). Virusinis įėjimas į ląsteles priklauso nuo gp120, rišančio ląstelinio CD4 receptoriaus molekulės (Pal ir kt., 1993. Virology 194:833-837; McDougal ir kt., 1986. Science 231:382-385. Maddon ir kt., 1986, Cell 47:333-348), aiškinantis ŽIV tropizmą CD4 ląstelėms, kai tuo tarpu gp41 sustiprina glikoproteino komplekso apvalkalą virusinėje membranoje, gp120 susirišimas su CD4

paskatina atitinkamus pasikeitimus virusiniuose glikoproteinuose, tačiau savaime šis surišimas nėra pakankamas, kad nulemtų infekciją (peržiūrėta Sattentau ir Moore, 1993. Philos. Trans. R. Soc. London (Biol.) 342:59-66).

Studijos apie ŽIV-1 izoliatų atskleidė heterogeniškumą jų sugebėjime infekuoti skirtingus žmogaus ląstelių tipus (peržiūrėta Miedema ir kt., 1994. Immunol. Rev. 140:35-72). Dauguma ekstensyviai pasėtų laboratorinių ŽIV-1 kamienų lengvai infekuoja išaugintas T ląstelių linijas ir pirminius T limfocitus, tačiau ne pirminius monocitus arba makrofagus. Šie kamieniai yra pavadinti T-tropiniais. T-tropiniai ŽIV kamieniai dažniau aptinkami ŽIV-1 infekuotuose individuose vėlyvose AIDS stadijose (Weiss ir kt., 1996. Science 272:1885-1886). Dauguma pirminių ŽIV-1 izoliatų (t.y., virusų neekstensyviai pasėtų kultūroje) veiksmingai replikuoja pirminiuose limfocituose, monocituose ir mikrofaguose, tačiau blogai auga sukurtose T ląstelių linijose. Šie izoliatai buvo pavadinti M-tropiniais. Virusinis T- ir M- tropizmo determinantas pažymi pasikeitimus trečiame kintamajame gp120 regione (V3 kilpa) (Choe ir kt., 1996. Cell 85:1135-1148; Cheng-Mayer ir kt., 1991. J. Virol. 65:6931-6941; Hwang ir kt., 1991. Science 253:71-74; Kim ir kt., 1995. J. Virol., 69:1755-1761; ir O'Brien ir kt., 1990. Nature 348:69-73). ŽIV izoliatų su skirtingais tropizmais charakteristikos, paimitos kartu su stebėjimais, kad pririšimas vien tik prie CD4 ląstelės paviršiaus proteino yra nepakankamas, kad lemtų infekciją, sukelia mintį, kad CD4 gali būti papildomai reikalingi ląstelės tipo specifiniai kofaktoriai, kad ŽIV-1 įeitų į ląstelę-šeimininkę.

2.2 ŽIV INFEKCIJOS GYDYMAS

ŽIV infekcija yra pandeminė, o su ŽIV susijusios ligos atspindi svarbiausias pasaulio sveikatos problemas. Nors ir dedamos žymios pastangos į veiksmingos terapijos kūrimą, pastaruoju metu nėra jokių AIDS gydančių antiretrovirusinių vaistų. Stengiantis sukurti tokius vaistus, buvo nustatytos kelios ŽIV gyvavimo ciklo stadijos

kaip terapinės intervencijos taikiniai (Mitsuya, H., ir kt., 1991, *FASEB J.* 5:2369-2381). Yra siūloma daug virusinių taikinių dėl intervencijos į ŽIV gyvavimo ciklą, kaip dominuojantis požiūris yra tai, kad interferencija su šeimininko ląstelės proteinu gali turėti pašalinių naikinančių efektų. Pavyzdžiui, virusiniu būdu užkoduota atvirkštinė transkriptazė yra vienas iš dėmesio centrų vaistų kūrime. Daugelis atvirkštinės-transkriptazės-objekto vaistų, apimant 2', 3'-dideoksinukleozido analogus, tokius kaip AZT, ddI, ddC ir d4T, buvo tobulinami, ir jie pasirodė esantys aktyvūs prieš ŽIV (Mitsuya, H., ir kt., 1991, *Science* 249:1533-1544).

Nauji ŽIV-1 gydymo režimai parodo, kad derinys anti-ŽIV junginių, kurių taikinyse atvirkštinė transkriptazė (RT), tokie, kaip azidotimidinas (AZT), lamivudinas (3TC), dideoksiinozinas (ddI), dideoksicitidinas (ddC), naudojami derinyje su ŽIV-1 proteazės inhibitoriumi, turi daug didesnę poveikį (nuo 2 iki 3 eilių sumažinimas) virusiniam krūviui, palyginus su vien tiksliai AZT vartojimu (apie 1 eilės sumažinimas). Pavyzdžiui, išpūdingi rezultatai pastaruoju metu buvo gauti naudojant derinį iš AZT, ddI, 3TC ir ritonaviro (Perelson, A.S., ir kt., 1996, *Science* 15:1582-1586). Vis dėlto, panašu, kad ilgalaikis šių chemikalų derinio naudojimas sukels toksiškumą, ypač kaulų smegenų. Ilgalaikė citotoksinė terapija taip pat gali lemti CD8⁺ T ląstelių slopinimą, kurios yra pagrindinės stabdant ŽIV ląstelės-žudikės veiklą (Blazevic, V., ir kt., 1995, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 11:1335-1342) ir išlaisvinant slopinimo faktorius, ypač Rantes, MIP-1 α ir MIP-1 β chemokinus (Cocchi, F., ir kt., 1995, *Science* 270:1811-1815). Kitas svarbus susidomėjimas ilgalaikėje chemine antiretrovirusine terapija yra ŽIV mutacijų su daliniu arba pilnu atsparumu sukūrimas (Lange, J.M., 1995, *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 10:S77-82). Manoma, kad tokios mutacijos gali būti neišvengiama antivirusinės terapijos pasekmė. Laukinio tipo viruso išnykimas ir mutantinio viruso atsiradimas veda į gydymą, suderinus su atsitiktiniu CD4⁺ T ląstelių skaičiaus sumažėjimu, tvirtai teigia, kad, bent jau gydant kai kuriais junginiais, virusinių mutantų atsiradimas yra pagrindinis AIDS terapijos nesėkmės veiksnys.

Taip pat yra dedamos pastangos kurti vaistus, kurie galėtų slopinti virusinį įėjimą į ląstelę anksčiausioje ŽIV infekcijos stadijoje. Šiuo atveju pagrindinis dėmesys buvo kreipiamas į CD4 ŽIV ląstelės paviršiaus receptorių. Pavyzdžiui, buvo parodyta, kad rekombinantinis tirpus CD4 slopina CD4⁺ T ląstelių infekciją keliais ŽIV-1 kamienais (Smith, D.H., ir kt., 1987, *Science* 238:1704-1707). Tam tikri pirminiai ŽIV-1 izoliatai vis dėlto, yra santykinai mažiau jautrūs slopinimui rekombinantiniu CD4 (Daar, E., ir kt., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6574-6579). Be to, rekombinantinio tirpaus CD4 klinikiniai bandymai parodė neapibrėžtus rezultatus (Schooley, R., ir kt., 1990, *Ann. Int. Med.* 112:247-253; Kahn, J.O., ir kt., 1990, *Ann. Int. Med.* 112:254-261; Yarchoan, R., ir kt., 1989, *Proc. Vth Int. Conf. on AIDS*, p 564, MCP 137).

Vėlesnės ŽIV replikacijos stadijos, kurios apima lemiamą virusui specifinį tam tikrų viruso koduojamų proteinų procesingą, taip pat buvo pasiūlytos kaip galimi anti-ŽIV vaistų taikiniai. Vėlesnės stadijos procesingas yra priklausomas nuo virusinės proteazės aktyvumo, ir vaistai yra kuriami tokie, kad nuslopintų šią proteazę (Erickson, J., 1990 *Science* 249:527-533).

Pastaruoju metu, CD8⁺ T ląstelių pagaminti chemokinais buvo implikuoti į ŽIV infekcijos nuslopinimą (Paul, W.E., 1994, *Cell* 82:177; Bolognesi, DP., 1993, *Semin. Immunol.* 5:203).

Buvo parodyta, kad RANTES, MIP-1 α ir MIP-1 β chemokinais, kuriuos išskiria CD8⁺ T ląstelės, pasireiškė kaip slopinantys ŽIV-1 p24 antigeno gamybą ląstelėse, infekuotose ŽIV-1 arba ŽIV-2 izoliatais *in vitro* (Cocchi, F., ir kt., 1995, *Science* 270:1811-1815).

Tokiu būdu, šie ir kiti chemokinais gali pasirodyti naudingi ŽIV infekcijos terapijose. Vis dėlto, visų šių ir kitų kandidatinių vaistų klinikinis rezultatas vis dar yra su klausuku.

Dėmesys taip pat yra kreipiamas ir į vakcinų ŽIV infekcijos gydymui sukūrimą. Buvo nustatyta, kad ŽIV-1 apvalkalo proteinai (gp160, gp120, gp41) yra pagrindiniai antigenai anti-ŽIV antikūnams, kurių yra pas AIDS pacientus (Barin ir kt., 1985. *Science* 228:1094-1096). Tokiu būdu toliau, šie proteinai atrodo esantys daugiausiai žadantys kandidatai veikti kaip antigenai anti-ŽIV vakcinos kūrime. Keletas grupių pradėjo naudoti įvairias gp160, gp120 ir/arba gp 41 dalis kaip imunogeninius taikinius šeimininko imuninei sistemai. Žiūrėti, pavyzdžiui, Ivanoff, L., ir kt., U.S. Pat. Nr. 5,141,867; Saith, G., ir kt., WO92/22,654; Shafferman, A., WO91/09,872; Formoso, C., ir kt., WO90/07,119. Galų gale, vakcinos tiesiogiai prieš ŽIV proteinus yra problematiškos, nes virusas greitai mutuoja padarydamas daugelį šių vakcinų neveiksmingomis. Klinikiniai rezultatai, susiję su šiomis kandidatuojančiomis vakcinomis, vis dėlto, dar paliekami ateičiai.

Tokiu būdu, nors ir daug pastangų yra dedama į antiretrovirusinių vaistų kūrimą ir išbandymą, vis dar išlieka poreikis veiksmingų, netoksiškų gydymų.

2.3 SEKINANTYS SINDROMAI

Sekinantis sindromas yra rimta klinikinė problema, charakterizuojama kūno masės sumažėjimu daugiau nei 10 % nuo pradinio kūno svorio ir neproporcingu kūno masės praradimu kūno riebalų atžvilgiu (Weinroth ir kt., 1995. *Infectious Agents and Disease* 4:76-94; Kotler ir Grunfeld, 1995. *AIDS Clin. Rev.* 96:229-275). Tokiu būdu, sekinimas yra skiriamas nuo badavimo, kuriame yra išsekvojami didesni kūno riebalų lygiai nei kūno ląstelių masė (Kotler ir kt., 1985. *Am J. Clin. Nutr.* 42:1255-1265; Cahill, 1970. *N. Engl. J. Med.* 282:668-675). Sekinimas yra susijęs su daugeliu sąlygų, apimant ŽIV infekciją, kitas infekcines ligas, sepsį, vėžį, chronišką širdies-kraujagyslių ligą ir diarėją (Kotler ir kt., 1989. *Am. J. Clin. Nutr.* 50: 444 - 447; Heymsfield ir kt., 1982. *Am. J. Clin. Nutr.* 36:680-690). Svarbiausia, sekinimas yra svarbus pacientų, kurie kenčia nuo infekcijų arba vėžio, mirtingumo veiksnys. Iš

tikrųjų, kūno ląstelių masės išsikvojimas turi tiesioginį ryšį su AIDS pacientų išgyvenimo laiku (Kotler ir kt., 1989, . *Am. J. Clin. Nutr.* 50:444 -447).

Sekinančio sindromo AIDS-e ir kitose sąlygose priežastis nėra aiški ir labiausiai tikėtina, kad ją lemia daug veiksnių. Medžiagų apykaitos sutrikimai, nelygūs hormonų ir citokinezės lygiai ir blogas absorbuojamumas – visi šie požymiai turi būti įtraukti į sekinimo sindromą. Ne visi AIDS pacientai kenčia nuo sekinimo, manoma, kad sekinimo priežastis nėra ŽIV savaime. Daugeliu atvejų su ŽIV susiję sekinimo sindromai yra aiškiai sukelti AIDS komplikacijų, tokių kaip antrinių infekcijų ir skrandžio-žarnyno ligų (Kotler ir Grunfeld, 1995, *AIDS Clin. Rev.* 96:229-275).

Šiuolaikinės ir potencialios sekinančių sindromų terapijos apima maitinimo palaikymą, apetito kėliklius, tokius kaip dronabinolas ir megestrolo acetatas, anabolines terapijas, tokias kaip augimo hormonas, ir citokino inhibitorius. Vis dėlto, bendri rezultatai, pasiekti naudojant palaikantį maitinimą ir apetito kėliklius, pasireiškė tuo, kad pacientai buvo linkę įgyti tik riebalų, o ne bendros kūno masės. Augimo hormono ir citokino inhibitorių naudojimas vis dar yra tiriamas ir gali sukelti pašalinių efektų riziką (Kotler ir Grunfeld, 1995, *AIDS Clin. Rev.* 96:229-275; Weinroth ir kt., 1995 *Infectious Agents and Disease* 4:76-94).

Tokiu būdu, sekinimo gydymas yra be galo svarbus pacientų, kurie kenčia nuo įvairių ligų, tokių kaip vėžys ir AIDS, išgyvenimui ir gerai savijautai; taigi, sekinimo sindromams, susijusiems su vėžiu, AIDS ir kitomis infekcinėmis ligomis, reikia saugių ir veiksmingų terapijų.

2.4. DIMETILFORMAMIDO IR KITŲ POLINIŲ JUNGINIŲ SAVYBĖS

N,N'-Dimetilformamidas (DMF) (molekulinė formulė: C_3H_7ON) yra bespalvis, polinis, higroskopinis skystis, mažai lakus ir jo virimo taškas yra 152,5-153,5 °C. Jis

yra lengvai besimaišantis su vandeniu, alkoholiu ir kai kuriais angliavandeniliais. DMF yra paprastai naudojamas kaip polinis tirpiklis ir yra lengvai absorbuojamas per odą, kvėpuojant ir praryjant. DMF yra greitai metabolizuojamas, daugiausiai kepenyse, ir išskyrimas įvyksta iš esmės į šlapimą. Žiurkėje, pelėje, žiurkėne ir žmoguje pagrindiniai DMF metabolitai yra N-(hidroksimetil)-N-metilformamidas (HMMF), N-metilformamidas (NMF), ir N-acetil-S-(N-metilkarbamoil)cisteinas (AMCC), taip pat ir dihidroksimetilformamidas (DHMF) ir N-hidroksimetilformamidas (HMF). Nepasikeitęs DMF yra išskiriamas į šlapimą kaip maža dalelė paskirtos DMF dozės.

DMF turi perodinį, peroralinį ir įkvėpimo mažą ūmų toksiškumą. Manoma, kad jis vidutiniškai švelniai erzina odą ir akis, ir lengvai prasiskverbia per odą. Nėra indikacijų apie odos jautrumo savybes. Pagrindinis toksinis DMF ir jo metabolitų poveikis yra kepenims; DMF yra gerai žinomas kaip sukeliantis abipusį kepenų pažeidimą, susijusį su tipiškais klinikiniais nusiskundimais, klasikiais biocheminiais pasikeitimais kraujyje ir hepatocitų nekroze kepenų biopsijoje. DMF yra teratogeniškas, bet ne mutagenas arba karcinogenas.

Viza ir kt. pareiškė, kad DMF ir DMSO slopina *in vitro* ŽIV ir žmogaus Herpes Virus 6 (HHV-6) replikaciją tam tikrose kultivuojamų ląstelių linijose. (Žiūr. Viza ir kt., 1990. AIDS Res. Hum. Retroviruses 6:131-132; Viza ir kt., 1989. AIDS-FORSCHUNG 4:349-352; Viza ir kt., 1992. Antiviral Res. 18:27-38 and erratum at 19:179).

DMF buvo aprašytas kaip *in vitro* diferencijuojantis agentas tam tikroms transformuotoms ląstelėms kultūroje (žiūrėti Koeffler, 1983. Blood 62:709-721; Calabresi ir kt., 1979. Biochem. Pharmacol. 28:1933-1941). Įdėtas į tam tikras piktybines ląsteles *in vitro*, DMF sumažino jų kancerogeniškumą, kai buvo vėliau inokuliuotas į plikas peles (Žiūrėti Dexter, 1977. Cancer Res. 37:3136-3140; Dexter ir kt., 1979. Cancer Res. 39:1020-1025). Injekuoti į plikų pelių vidinę pilvaplėvę, DMF ir NMF sulėtino tam tikrų žmogaus vėžio svetimkūnių augimą (Žiūrėti Van Dongen ir

kt., 1989. *Int. J. Cancer* 43:285-292; Braakhuis ir kt., 1989, *Head & Neck* 11:511-515; Van Dongen ir kt., 1988, *Acta Otolaryngol.* 105:488-493. Dexter ir kt., 1982, *Cancer Res.* 42:5018-5022). Vis dėlto, pašaliniai toksiniai formamido ir jo N-metilo darinių efektai pelės sarkomos allografto modelyje leido tyrėjams padaryti išvadas, kad šie agentai pasirodo vargiai terapiškai naudingi (Žiūrėti Clarke ir kt., 1953, *Proc. Sec. Exp. Biol. Med.* 84:203-207).

Pastangos gydyti žmogaus vėžio pacientus su DMSO leido padaryti išvadą, kad nebuvo gauta jokių objektyvių atsakymų (Žiūrėti Sremulli & Dexter, 1984, *J. Clin. Oncol.* 2:227-241). Žmonėms pacientams, turintiems galvos ir kaklo vėžį, DMF peroralinis paskyrimas pasireiškė hepatotoksiškumu be jokios naudingos reakcijos (žiūrėti Vogel ir kt., 1987, *Invest. New Drugs* 5:203-206) arba tik su minimaliu poveikiu (Žiūrėti Planting ir kt., 1987, *Cancer Treat Rep.* 71:1293-1294).

US patentas Nr. 3 551 154 atskleidžia DMF panaudojimą įsiskverbimui padidinti, kad pagreitinti transderminę išoriškai naudojamų vaistų absorbciją. US patentas Nr. 4 855 294 atskleidžia glicerolio naudojimą, odos dirginimo sumažinimui, pasireiškiantį dėl DMSO ir DMF, kaip įsiskverbimo pagerintojų panaudojimo, kad pagreitintų transderminę išoriškai naudojamų vaistų absorbciją. DMSO, kaip įsiskverbimo pagreitintojo naudojimas, kad būtų galima pagreitinti antivirusinių agentų transderminę absorbciją, yra aptariamas Woodford ir Barry, 1986, *J. Toxicol. Cut. & Ocular Toxicol.* 5:167-177.

Bet kokių šaltinių citatos ar identifikacijos šios paraiškos 2 poskyryje (arba bet kuriame kitame poskyryje) nebus nagrinėjamos kaip prielaidos, kad toks nurodymas galimas kaip prioritetinis esamam išradimui.

3. IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra nukreiptas į kompozicijas ir vaistų įvedimo įtaisus, skirtus gydyti gyvūnus, paveiktus virusine arba kita mikrobine infekcija, ypač retrovirusine infekcija, tokia kaip ŽIV. Išradimas taip pat pateikia kompozicijas ir vaistų įvedimo įtaisus, skirtus gydyti gyvūnus, paveiktus sekinimo sindromu, tokiu, kaip sekinimas, susijęs su ŽIV infekcija arba piktybiniu augliu.

Pagal šį išradimą, gyvūnui, kuriam reikia gydymo, yra paskiriama kompozicija, turinti N,N'-dimetilformamido (dimetilformamidas, DMF); N-hidroksimetil-N-metilformamido (HMMF); N-(hidroksimetil)formamido (HMF); dihidroksimetilformamido (DHMF); N-acetil-S-(N-metilkarbamoil)cisteino (AMCC); N-metilformamido (NMF); dimetilsulfoksido (DMSO); formamido; acetamido; metilacetamido, dimetilacetamido; dietilacetamido; izopropilacetamido; diizopropilacetamido; N-acetilpiperidino; N-(β-hidroksietil)acetamido; N,N'- di(β-hidroksietil)acetamido; N-acetilmorfolino, akrilamido; propionamido; N-fluorometil-N-metilformamido; piridin-N-oksido; arba bet kurio agento, parinkto iš grupės, susidedančios iš amidų, kurių bendra formulė $R_3\text{-CO-NR}_1\text{R}_2$, kurioje :

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, turinčios H, metilą, halogenmetilą, prisotintas ir neprisotintas $C_2\text{-}C_3$ alkilo grupes ir hidroksilintas alkilo grupes; arba

R_1 ir R_2 yra kartu parinkti iš grupės, turinčios $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$ ir $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, turinčios H, metilą ir prisotintas ir neprisotintas $C_2\text{-}C_3$ alkilo grupes. Terapinė kompozicija gali turėti mišinį, sudarytą iš bet kurių dviejų arba daugiau anksčiau minėtų junginių.

LT 4714 B

Pacientui, infekuotam ŽIV, terapinis režimas gali pasirinktinai jungti šio išradimo kompoziciją su vienu arba daugiau papildomų agentų, veiksmingų gydant ŽIV infekciją, apimant, tačiau neapsiribojant agentais, parinktais iš grupės, susidedančios iš nukleozido analogo atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, nenukležozido atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir proteazės inhibitorių, bet kuriuo pageidaujamu deriniu.

4. TRUMPAS FIGŪRŲ APRAŠYMAS

Šis išradimas gali būti pilniau suprastas remiantis toliau pateiktu išradimo aprašymu, išradimo specifinių įgyvendinimų pavyzdžiais ir pridėtomis figūromis, kuriose:

FIGŪRA 1 iliustruoja DMF plazmos koncentracijas kaip laiko funkciją 4 pacientams, gydytiems DMF 2 odos lopinėliais 8 valandas.

FIGŪRA 2 iliustruoja DMF plazmos koncentracijas kaip laiko funkciją 3 pacientams, gydytiems DMF 2 odos lopinėliais 6 valandas.

FIGŪRA 3 iliustruoja ŽIV-1 virusinį krūvį matuojamą kiekybiniu PCR pacientui, gydytam transdermiškai DMF. Du DMF lopinėliai buvo uždėti ant dilbio odos 12 valandų 0, 8 ir 13 dienų (nurodyta rodyklėmis).

FIGŪRA 4 iliustruoja bendrą savijautą ŽIV infekuotų pacientų prieš ir po gydymo transdermiškai DMF, įvertintą pagal Karnofsky charakteristikos skalę. Detaliau žiūrėti tekstą, poskyrį 7.

5. DETALUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šis išradimas pateikia kompozicijas ir vaistų įvedimo įtaisus, skirtus gydyti virusines ir mikrobines infekcijas. Viename įgyvendinime, infekciją, kurią reikia gydyti, yra infekcija su retrovirusu, tokiu kaip ŽIV, apimanti asimptominę infekciją, latentinę infekciją, infekciją, lydimą vienu ar daugiau simptomų iš su AIDS susijusių simptomų, ir infekciją, lydimą klinikinės AIDS. Alternatyviai, infekcija, kurią reikia gydyti, yra

bet kuri kita virusinė arba mikrobinė infekcija. apimant infekciją su *rubella*, herpesvirusu. tokiu kaip Žmogaus Herpes Virusas 6. Eipstein-Barr virusu arba citomegalovirusu. infekciją su bet koku virusu, turinčiu apsauginį kapsulinį apvalkalą, ir bet kokią oportunistinę infekciją, susijusią su imuninės sistemos liga, tokia kaip oportunistinė paciento infekcija, užkrėsto ŽIV.

Šis išradimas taip pat pateikia kompozicijas ir vaistų įvedimo įtaisus, skirtus gydyti arba apsaugoti nuo bet kokių ligų arba sutrikimų, charakterizuojamų kūno masės praradimu. Ypatingos sąlygos, kuriomis gali būti taikomi šio išradimo kompozicijos apima, tačiau neapsiriboja, sekinimą, susijusį su virusine (pavyzdžiui, ŽIV), bakterine arba kitokio tipo infekcija arba sepsiu, kacheksija, susijusia su piktybiniu augliu, chemoterapija arba radiacine terapija, sekinimą, susijusį su chroniška širdies-kraujagyslių liga, sekinimą, sukeltą toksinių arba radioaktyvių medžiagų, ir sekinimą, susijusį su diarėja arba kitais skrandžio-žarnyno sutrikimais.

Subjektas, kurį reikia gydyti, gali būti gyvūnas, apimant, tačiau neapsiribojant, beždžione, karve, avimi, buliumi, kiaule, arkliu, kate, šunimi, viščiuku ir panašiai, ir geriau, jei tai yra žinduolis, o dar geriau, jei primatas, ir geriausia – jei tai suaugęs žmogus arba vaikas, pavyzdžiui, žmogaus vaikas, sveriantis mažiausiai 3 kg. Kaip čia panaudota, terminas "pacientas" remiasi bet kuriuo gyvūnu, kuriam reikia gydymo pagal šio išradimo įtaisus arba kompozicijas.

Pagal šį išradimą, yra paskiriama terapinė kompozicija, turinti DMF: HMMF: HMF: DHMF: AMCC: NMF: DMSO: formamidą: acetamidą: metilacetamidą: dimetilacetamidą: dietilacetamidą: izopropilacetamidą: diizopropilacetamidą: N-acetilpiperidino, N-(β-hidroksietil)-acetamidą: N,N'-di(β-hidroksietil)acetamidą: N-acetilmorfoliną: akrilamidą: propionamidą: N-fluorometil-N-metilformamidą: piridin-N-oksidad; bet kurį agentą, parinktą iš grupės, susidedančios iš amidų, kurių bendra formulė $R_3\text{-CO-NR}_1\text{R}_2$, kurioje:

LT 4714 B

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, turinčios H, metilą, halogenmetilą, prisotintas ir neprisotintas C_2-C_3 alkilo grupes ir hidroksilintas alkilo grupes; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, turinčios H, metilą, ir prisotintas ir neprisotintas C_2-C_3 alkilo grupes; arba bet kurio agento, parinkto iš grupės, susidedančios iš amidų kurių bendra formulė $R_3-CO-NR_1R_2$, kurioje

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš H, metilo, halogenmetilo, prisotintų ir neprisotintų C_2-C_3 alkilo grupių ir hidroksilintų alkilo grupių; arba

R_1 ir R_2 yra kartu parinkti iš grupės, susidedančios iš $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$ ir $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš H, metilo ir prisotintų bei neprisotintų C_2-C_3 alkilo grupių.

Viename iš specifinių įgyvendinimų, mažiausiai vienas iš R_1 ir R_2 yra metilo grupė. Kitame specifiniame įgyvendinime, mažiausiai vienas iš R_1 ir R_2 yra fluorinta C_1-C_3 alkilo grupė. Terapinė kompozicija gali apimti mišinį, sudarytą iš bet kurių vieno ar daugiau anksčiau paminėtų junginių. Ypatingai pageidaujama yra kompozicija, turinti DMF.

Gyvūno, infekuoto ŽIV gydymui terapinis režimas papildomai prie šio išradimo kompozicijos gali apimti priedą iš vieno arba daugiau kitų agentų, veiksmingų gydyti ŽIV infekciją, pavyzdžiui, vieną arba daugiau nukleozido analogo atvirkščios transkriptazės inhibitorių, tokių kaip zidovudinas (AZT, ZVD), zalcitabinas (ddC), didanozinas (ddI), lamivudinas (3TC), stavudinas (d4T); vieną arba daugiau nenukležido atvirkščios transkriptazės inhibitorių, tokių kaip nevirapinas, delavirdinas, lovirdas, atevirdinas, piridinonas; vieną arba daugiau proteazės

inhibitorių, tokių kaip sakvinaviras, indinaviras, ritonaviras, nelfinaviras; arba bet koki derinį, sudarytą iš anksčiau paminėtųjų arba kitų anti-ŽIV terapinių agentų. Šio išradimo mišinys ir papildomas anti-ŽIV terapinis agentas arba agentai gali būti paskirti vienu metu, vienas po kito arba gydymo ciklais, pagal bet kurį pasirinktą gydymo protokolą.

Šio išradimo kompozicijos gali būti vartojamos bet kuriuo enteriniu arba parenteriniu keliu, apimant, tačiau neapsiribojant, transderminiu, intraderminiu, poodiniu, per raumenis, intrapilvaplėviniu, intraveniniu, per nosį, epiduraliniu, intralimfatinu ir peroraliniu keliais. Junginiai gali būti vartojami bet kuriuo tinkamu būdu, pavyzdžiui, infuzija arba didelėmis piliulėmis, absorbcija per epitelinius arba gleivinės audinius (pavyzdžiui, burnos, skrandžio, žarnyno arba tiesiosios žarnos gleivinę ir t.t.) ir gali būti vartojami kartu su kitais biologiškai aktyviais agentais.

Vartojimas gali būti sisteminis arba lokalinis. Be to, gali būti pageidaujama įvesti šio išradimo farmacinės kompozicijas į centrinę nervų sistemą bet kuriuo tinkamu keliu, apimant intraskilvelinę ir intraširdaplėvinę injekciją: intraskilvelinė injekcija gali būti palengvinta intraskilveliniu kateteriu, pavyzdžiui, pridėto prie rezervuaro, tokio kaip Ommaya rezervuaras. Taip pat gali būti panaudotas paskyrimas per plaučius, pavyzdžiui, naudojant inhaliatorių arba purkštuką, ir vaistų formos gali apimti aerosolinį agentą. Jei reikia, bet kurie du arba daugiau paskyrimo kelių gali būti panaudoti vienu metu, vienas po kito arba gydymo ciklais pagal bet kurį terapinį protokolą.

Ypatingu įgyvendinimo atveju, gali būti pageidautina paskirti šio išradimo kompoziciją lokaliai į vietą, kurią reikia gydyti: tai gali būti pasiekta, pavyzdžiui ir neribojant, vietiniu pritaikymu, injekcija, kateteriu, žvakutėmis arba implantavimo priemonėmis, kur minėtas implantas yra poringa, neporinga arba želatininė medžiaga, apimant membranas, tokias kaip sialastiko membranas arba audinius.

LT 4714 B

Kitame įgyvendinime, šio išradimo kompozicija gali būti patiekta vezikulėje, ypač liposomoje (Žiūrėti Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); treat et al., in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Bereistein and Fidler (eds.), Liss. New York, p. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, p. 317-327; žiūr. pagr. *ibid.*)

Dar kitame įgyvendinime, šio išradimo kompozicija gali būti išskirstyta kontroliuojamo atpalaidavimo sistema.

Viename įgyvendinime gali būti naudojama pompa (žiūrėti Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald ir kt., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek ir kt., *N. Engl. J. Med.* 321:547 (1989)). Kitame įgyvendinime, gali būti naudojamos polimerinės medžiagos (žiūrėti Medical Applications of Controlled Release, Langer ir Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen ir Ball (eds.) Wiley, New York (1984); Ranger ir Reppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61 (1983); žiūrėti taip pat Levy ir kt., *Science* 228:190 (1985); During ir kt., *Ann. Neurol.* 25:351 (1989); Howard ir kt., *J. Neurosurg.* 71:105 (1989)). Dar kitame įgyvendinime, kontroliuojamo atpalaidavimo sistema gali būti patalpinta netoli terapinio taikinio, tokiu būdu reikia tik dalies sisteminės dozės (žiūrėti, pavyzdžiui, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, tomas 2, p 115-138 (1984)).

Kitos kontroliuojamo atpalaidavimo sistemos yra aptariamoms Langer recenzijoje (*Science* 249:1527-1533 (1990)).

Šis išradimas taip pat pateikia farmacinius preparatus. Tokie preparatai turi terapiškai veiksmingą šio išradimo kompozicijos kiekį ir farmaciškai priimtina nešiklį. Ypatingame įgyvendinime, terminas "farmaciškai priimtinas" reiškia Federalinės arba valstybinės, arba kitos vyriausybės kontrolės įstaigos patvirtintą arba įtrauktą į JAV

Farmakopėją arba į kitą bendrai pripažįstamą farmakopėją naudojimui gyvūnams ir ypač žmonėms. Terminas "nešiklis" reiškia skiediklį, pagalbinių vaistinių medžiagą (adjuvantą), užpildą arba priemonę, su kuria yra vartojama šio išradimo kompozicija. Tokie farmaciniai nešikliai gali būti sterilūs skysčiai, tokie kaip vanduo arba aliejai, apimant gautus iš naftos, gyvulinės, augalinės arba sintetinės kilmės, tokie kaip riešutų aliejus, sojų aliejus, mineralinis aliejus, sezamo aliejus ir panašius. Vanduo yra pageidautinas nešiklis, kai farmacinis preparatas yra vartojamas intraveniškai. Druskos tirpalai, vandeninė dekstrozė ir glicerolio tirpalai taip pat gali būti panaudoti kaip skysti nešikliai, ypač išvirkščiamiesiems tirpalams. Tinkami farmaciniai užpildai apima krakmolą, gliukozę, laktozę, sacharozę, želatiną, salyką, ryžius, miltus, kreidą, silikagelį, natrio stearatą, glicerolio monostearatą, talką, natrio chloridą, sausą nugriebtą pieną, glicerolį, propileno glikolį, vandenį, etanolį ir panašiai. Farmacinis preparatas, jei reikia, taip pat gali apimti mažus kiekius drėkinančių arba emulguojančių agentų arba buferinius pH agentus. Šie preparatai gali būti tirpalų, suspensijų, emulsijų, tablečių, piliulių, kapsulių, miltelių, nepertraukiamo atpalaidavimo vaistų formos ir panašiai, pavidalo. Preparatas gali būti žvakutės pavidalo su tradicinėmis rišamosiomis medžiagomis ir nešikliais, tokiais kaip trigliceridai. Peroralinė forma gali apimti standartinius nešiklius, tokius kaip farmacinės eilės manitas, laktozė, talkas, magnio stearatas, natrio sacharinas, celiuliozė, magnio karbonatas, t.t. Tinkamų farmacinių nešiklių pavyzdžiai yra aprašomi "Reminton's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin. Tokios vaistų formos turi terapiškai efektyvų kiekį aktyvaus komponento, pageidaujama išvalytoje formoje, kartu su tinkamu nešiklio kiekiu, kad galima būtų gauti tinkamesnę vartojimo pacientui formą. Vaisto forma turėtų atitikti paskyrimo būdą.

Šio išradimo kompozicijos gali būti paskirtos transdermiškai. Vienaime įgyvendinime, šio išradimo kompozicija yra uždedama tiesiogiai ant odos. Kitame įgyvendinime, šio išradimo kompozicija yra pateikiama į rezervuarą (pavyzdžiui, vatos pagrindu, sintetinį polimerą, tokį kaip TeflonTM arba bet kokią kitą tinkamą adsorbantą), kuris yra uždedamas ant odos, pageidaujama po uždara apranga. Ypatingame įgyvendinime šio

išradimo kompozicija yra uždedama ant odos, naudojant odos lopinėlį. Aktyvaus terapinio agento koncentracija kompozicijoje, kuri yra uždedama ant odos, laikoma arba adsorbuojama į rezervuarą, arba kuri yra odos lopinėlyje, gali būti apie 10-100%, geriau mažiausiai bent jau 50%, dar geriau - mažiausiai 90%.

Pageidaujamame įgyvendinime, polinis junginys, toks kaip DMF yra vartojamas transdermiškai, naudojant bet kurią tinkamą vaistų įvedimo įtaisą, pavyzdžiui, panaudojant vieną arba daugiau odos lopinėlių. Odos lopinėlis papildomai gali turėti pagrindą, rezervuarą, tokį kaip adsorbantą, impregnuotą poliniu šio išradimo junginiu, ir laidžią membraną, kuri yra išdėstyta taip, kad kontaktuotų su oda. Pagrindas gali būti iš medžiagos, tokios kaip natūralus arba sintetinis polimeras, kuris yra atsparus cheminiam polinio junginio poveikiui. Ypač yra pageidaujamas pagrindas iš didelio tankio polietileno. Adsorbuojanti medžiaga gali būti koloidinė substancija, pavyzdžiui, diatomitas arba koloidinis silicio oksidas. Laidi membrana gali būti iš bet kokios medžiagos, kuri yra chemiškai atspari poliniam junginiui ir papildomai gali turėti poras. Pageidaujamame įgyvendinime laidži membrana yra TeflonTM membrana, turinti poras maždaug 0.1 μm diametro, maždaug 0.5 μm diametro arba maždaug nuo 0.1 μm iki 0.5 μm diametro. Lopinėlis gali būti savaime prisitvirtinantis arba kontakte su oda jį gali laikyti laikiklis, toks kaip apvyniojimas arba bintas, apimant, bet ne apsiribojant, elastinį bintą arba lipnų bintą. ElastoplastTM bintas yra tinkamas šiam tikslui. Pageidaujama, kad lopinėlis turėtų didesnę polinio junginio kiekį nei ketinama pateikti per gydomo paciento odą; pavyzdžiui, lopinėlis gali turėti apie 50 % daugiau polinio junginio nei ketinama pateikti. Lopinėlis gali būti bet kokio norimo dydžio ir formos ir gali, pavyzdžiui, būti disko formos su apytiksliai 9 cm diametro.

Viename įgyvendinime, lopinėlis turi polinį junginį, tokį kaip DMF ir mažiausiai vieną kitokį farmakologiškai aktyvų agentą, pavyzdžiui lokalinę neerzinančią medžiagą, tokią kaip glicerolis. Kitame įgyvendinime, lopinėlis turi polinį junginį, tokį kaip DMF ir neturi jokio kito farmakologiškai aktyvaus agento. Tolesniame įgyvendinime, lopinėlis turi polinį junginį, tokį kaip DMF ir neturi jokio kito

farmakologiškai aktyvaus agento, kuris galėtų būti sistemiškai absorbuotas per odą, arba neturi jokio kito farmakologiškai aktyvaus agento kiekio, kuris yra sistemiškai veiksmingas po transderminės absorbcijos. Dar kitame įgyvendinime, lopinėlis turi polinį junginį, tokį kaip DMF ir neturi jokio kito sistemiškai aktyvaus farmakologinio agento. Dar kitame tolesniame įgyvendinime, lopinėlis turi polinį junginį, tokį kaip DMF, ir neturi jokio kito antivirusinio agento, kaip pavyzdžiui acikloviras arba arildonas.

Tokiu būdu šis išradimas pateikia odos lopinėlių, turintį polinį junginį, tokį kaip DMF, tokiu kiekiu, kuris yra veiksmingas gydyti suaugusio žmogaus arba vaiko virusinę arba mikrobinę infekciją (pavyzdžiui ŽIV infekciją). Šis išradimas toliau pateikia odos lopinėlių, kuris turi polinį junginį, tokį kaip DMF, tokiu kiekiu, kuris veiksmingas gydyti suaugusio žmogaus arba vaiko sekinimo sindromą. Viename įgyvendinime, lopinėlis turi mažiausiai 0.25 g polinio junginio, tokio kaip DMF, geriau jei mažiausiai 0.5 g, dar geriau jei mažiausiai 1 g ir dar geriau, jei mažiausiai 5 g, pavyzdžiui 5-15 g polinio junginio, tokio kaip DMF.

Kad polinis junginys mažiau išgaruotų, lopinėlis gali būti papildomai laikomas hermetiškai uždarytame konteineryje, tokiame kaip hermetiškai uždarytas polimerinis maišelis. Jei reikia, naudojimosi patogumui kiekvienas lopinėlis gali būti individualiai hermetiškai uždarytas. Papildomai, lopinėliai gali būti šaldomi prieš naudojimą, pavyzdžiui iki maždaug 4°C, kad sumažėtų polinio junginio išgaravimas. Pageidaujama, kad lopinėliai būtų paruošti per 24 valandas prieš naudojimą ir laikomi hermetiškai uždarytame konteineryje, 4°C temperatūroje: vis dėlto, lopinėliai yra stabilūs vieną arba daugiau savaičių, kai yra laikomi hermetiškai uždarytame konteineryje, 4°C temperatūroje. Prieš panaudojant lopinėlių, geriau, kad odos plotas būtų nuplautas švelniu muilu ir vandeniu, nušluostytas, kad būtų pašalinti muilo likučiai, gerai išdžiovintas ir tada sudrėkintas tinkamu odos tepalu su drėkinančiu agentu, tokiu kaip KYTM želė. Lopinėlis tada yra išimamas iš pakuotės ir uždedamas taip, kad laidų membrana kontaktų su odos paviršiumi. Lopinėlis gali būti

pritvirtinamas pleistru. Po pasirinkto dozavimo periodo, lopinėlis yra nuimamas. Nuėmus lopinėlių, gydomas plotas gali būti visiškai nuplautas švelniu muilu ir vandeniu, kad būtų pašalinti bet kokie polinio junginio likučiai.

Šio išradimo kompozicija gali būti paskirta bet kuriuo norimu intervalu, pavyzdžiui vieną kartą kas dvi ar tris savaites: kartą, du kartus arba tris kartus per savaitę: kas antrą dieną: arba kasdien. Pageidaujama, kad šio išradimo kompozicija būtų paskirta doze, kuri pasireiškia maždaug 2-200 mg/l, geriau jei 100-200 mg/l, dar geriau jei maždaug 150 mg/l aktyvaus kompozicijos ingrediento, tokio kaip DMF, plazmos maksimumo lygyje. Ypač pageidaujamas DMF 100-150 mg/l arba 150-200 mg/l plazmos maksimumo lygis. Kaip čia panaudota, terminas "m.d." reiškia milijonininių dalelių kiekį masėje ir praktiškai yra ekvivalentus mg/l.

Transderminiam paskyrimui polinio junginio absorbcijos greitis yra nustatomas pagal subjekto odą. Patekęs ant žmogaus odos, skystas DMF yra absorbuojamas pastoviu greičiu maždaug $9,4 \text{ mg/cm}^2$ per valandą (Žiūrėti Mraz ir Nohova, 1992, Occup. Env. Health 64:85-92). Atitinkamai, pasirinktas absorbcijos greitis gali būti pasiektas kontroliuojant odos paviršiaus plotą, ant kurio uždedami vaistai, taip pat nustatant kiekvieno lopinėlio plotą ir lopinėlių skaičių, kurie yra uždedami ant odos. Pavyzdžiui, poliniam junginiui du 9 cm diametro lopinėliai apims bendrą 127 cm^2 odos paviršiaus plotą: dėl DMF tai pasireikš absorbcijos greičiu maždaug 1.2 g DMF per valandą. Pradinė, maždaug 15 mg/kg DMF-o dozė yra ypatingai pageidaujama.

Viename įgyvendinime pacientas, sveriantis maždaug 72 kg, yra iš pradžių gydomas DMF, paskiriant du 9 cm diametro odos lopinėlius vienai valandai, kas pasibaigia pradine adsorbuota maždaug 1.2 g DMF doze, ekvivalenčia maždaug 16.7 mg/kg. Keletas lopinėlių gali būti padidinti arba sumažinti, ir panaudotas ilgesnis arba trumpesnis laikymo periodas, atsižvelgiant į gydomo paciento kūno svorį. Ši pradinė dozė gali būti pakartota bet kuriuo pageidaujamu intervalu, kaip anksčiau buvo aprašyta, ir pageidaujama, kad ji būtų duodama savaitiniais intervalais. Pageidaujama,

kad pacientas būtų stebimas mažiausiai 72 valandas po DMF paskyrimo dėl toksiškumo požymių, tokių kaip kepenų toksiškumas, pavyzdžiui stebint serumo arba plazmos lygius fermentų, tokių kaip aspartatas, aminotransferazė (AST), alanino aminotransferazė (ALT), γ -glutamilttransferazė (γ GT) ir šarminė fosfatazė, proteinų, tokių kaip albuminas, arba medžiagų, tokių kaip sujungtas arba laisvas bilirubinas. Pageidaujama, kad AST arba ALT serumo ir plazmos lygiai penkis kartus neviršytų viršutinės normalios ribos, nustatytos laboratoriskai ir populiacijoje; geriau, jei AST ir ALT serumo arba plazmos lygiai neviršija tris kartus viršutinės normalios ribos, geriausia, jei AST ir ALT nėra aukštesni už normalius lygius arba už lygius prieš gydymą. DMF dozė gali būti eskaluota, pateikiant lopinėlius palaipsniui ilgesniems periodams: viename įgyvendinime, lopinėliai yra panaudojami dvi valandas, tada keturias valandas, tada šešias valandas ir taip toliau; kitame įgyvendinime, pateikimo periodas yra palaipsniui padvigubinamas. Pageidaujama, kad pacientas būtų stebimas prieš bet kokią dozės eskalavimą, kad galima būtų nustatyti bet kokius toksiškumo ženklus. Jei reikia, dozė gali būti eskaluota savaitiniais intervalais. Dozė gali būti eskaluota tokiu būdu, kol pasiekiamas 150mg/kg/dozė; arba kol yra pasiekiamas norimas maksimalus plazmos lygis, pavyzdžiui 100-150 arba 150-200 mg/l; arba kol taikymo periodas yra maždaug 6 valandos arba maždaug 8 valandos. Reikėtų būti atsargiems prieš padidinant virš 240 mg/kg/dozę.

6. PAVYZDYS: ŽIV INFEKCIJOS GYDYMAS VARTOJANT N, N' -DIMETILFORMAMIDĄ (DMF) TRANSDERMIŠKAI

Pacientai, infekuoti ŽIV-1, buvo gydomi dimetilformamidu (DMF), uždedant ant paciento kūno odos lopinėlius, impregnuotus dimetilformamido geliu. N-acetil-cistein-glutationas ir /arba pagrindiniai fosfolipidai buvo paskirti (peroraliskai arba intraveniskai) pacientams nuo 250 mg iki 300 mg dozėmis kasdien kaip kepenų stiprintojai. Vietoje to arba papildomai, glutaminas taip pat gali būti paskirtas pacientui kaip kepenų stiprintojas.

Du odos lopinėliai buvo uždėti atskirai ant paciento kūno, pavyzdžiui ant dilbio. Kiekvienas odos lopinėlis turėjo maždaug 7,06 g gelio, turinčio (92.5 % masės) DMF ir (7.5 % masės) koloidinio silikono dioksido. Gelis padėjo sutrukdyti skysto DMF prasisunkimą iš lopinėlių. Lopinėliai buvo pagaminti daugiausia 12 valandų prieš naudojimą, nes DMF greitai išgaruoja. Numatytas DMF lygis paciento kraujyje buvo 100 m.d. Pacientui, sveriančiam maždaug 60 kg, yra reikalingas 14 g kiekis per 12 valandų periodą, kad gautųsi 100 m.d. lygis. Remiantis Marz ir Nohova studijomis, paviršiaus plotas, turintis absorbuoti šį kiekį, yra maždaug 127.2 cm². Kad galima būtų pasiekti kraujo 100 m.d. lygį, maždaug 1,272 g DMF turi būti absorbuotas per valandą, tokiu būdu kiekvienam lipdukui reikia maždaug 7.064 g DMF, kad perneštų reikiamą kiekį, esant 6.36 cm² paviršiaus plotui (kiekvieno lipduko). DMF absorbcijos greitis yra 9.4 mg/cm²/valandą. Teoriškai šis gydymas perneš 125 – 135 m.d., tačiau dėl DMF garavimo buvo pasiekta 100 m.d. Absorbcijos galimybės kinta su kiekvienu pacientu, priklausomai nuo veiksnių, tokių kaip odos tipas ir odos storis. Kad galima būtų pasiekti pacientams norimus DMF lygius, kiekvienam pacientui buvo patikrintos plazmos DMF koncentracijos ir atitinkamai pritaikytas gydymas, priklausomai nuo kiekvieno paciento DMF lygio. 4 pacientai buvo gydomi 2 odos DMF lopinėliais 8 valandas. Figūra 2 rodo plazmos DMF lygius trijų pacientų, gydytų 2 odos DMF lopinėliais 6 valandas.

Lipdukai tokiu būdu buvo pripildyti maždaug 7.064 g DMF-o gelio ir silicio dioksido. Kiekvienas lopinėlis buvo uždėtas 12 valandų periodui, arba vieną kartą per savaitę 12 savaitių periodui, arba du kartus per savaitę per 6 savaitių periodui.

Kai kurių pacientų kraujo tyrimai parodė CD4 T-ląstelių skaičiaus padidėjimą nuo 350 iki 1000, ir greitą PCR (polimerazės grandinės reakcija) sumažėjimą (viruso tankis) nuo 120000 iki 500/ml per tris savaites, panaudojus mažiausiai tris gydymus. Figūra 3 rodo ŽIV-1 viruso tankio serijinius kiekybinius paciento PCR matavimus prieš gydymą ir tolimesnius tris gydymus 2 odos DMF lopinėliais 12 valandų. Atliktas

Roche mikroskopu PCR testas leido nustatyti ŽIV. Viruso tankis $< 500/\text{ml}$ plazmos yra laikomas neaptinkamu.

Kai kurie pacientai, kuriems buvo taikomas gydymas, prieš gydymą turėjo sunkią aknę arba akivaizdžius vokiškų tymų simptomus. Gydant DMF, taip, kad DMF lygis paciento kraujyje buvo 50-100 m.d., vokiškų tymų simptomai ir sunki aknė išsivalė arba išnyko per 7 dienas.

Prieš gydymą dimetilformamidu, buvo atliktas išsamus paciento kraujotakos klinikinis ir fiziologinis įvertinimas. Įvertinimas pateikė paciento kraujotakos biocheminius ir hematologinius duomenis. Taip pat buvo atlikti detalūs virusologiniai serologijos (ŽIV-1) tyrimai, kad galima būtų nustatyti viruso kiekį visame paciento kūne, ir šie testai buvo atlikti per savaitę, arba gydymo metu.

DMF koncentracija paciento kraujyje buvo nustatoma kas valandą per gydymo periodą. Kiekvieną rytą iš intraveninės linijos, laikomos pastoviai prijungtos prie fiziologinio skysčio, paduodamo 20 ml/val. greičiu, buvo imami kraujo pavyzdžiai, ir taip pat buvo atliktas kasdienis aktyvaus metabolito AMCC (pavyzdžiui, 4 valandų šlapimo pavyzdžiu), kilusio iš DMF, stebėjimas. Vėlesni DMF vartojimai buvo pakoreguoti pagal DMF lygio pasikeitimus kraujyje, pasireiškiančius absorbcijos pakitimais, ir buvo atlikti kasdieniniai hematologiniai ir biocheminiai kepenų tyrimai, nustatant bet kokius pakitimus kepenų funkcionavime. Buvo taip pat atlikti kasdieniai pilni klinikiniai ir fiziologiniai tyrimai.

Buvo atliktas kasdienis virusologinis serologinis tyrimas, kad nustatyti bendrą kūno virusų kiekį ir stebėti paciento imuninio stovio pagerėjimą (CD4-T-helperio ląstelės), ir taip pat buvo nustatyti prognozuojami faktoriai. Serologinis tyrimas buvo paremtas p24 antigenų ir kiekybiniu PCR arba, pasirinktinai, kitais metodais. Taip pat specialiai buvo atlikti savaitiniai CD4 skaičiavimai ir Beta-2-makroglobulinas buvo praleistas, kad specifiskai stebėti paciento imuninės būklės pagerėjimą ir prognozuoti. Visi

klinikiniai ir laboratoriniai duomenys buvo įvesti į centralizuotą duomenų apdorojimo sistemą, kad galima būtų greitai reaguoti į bet kokią neigiamą pasikeitimą ir sutrumpinti gydymą bei maksimizuoti klinikinį efektą ir minimizuoti potencialius pašalinius poveikius.

Tyrimai apėmė:

- a) Serumą: Na, K, Cl, CO₂, karbamidą, uratą, kreatinimą, Ca, Mg, fosfatą, pilną ir sujungtą bilirubiną;
- b) Hematologiją: hemoglobimą, eritrocitų kiekį, hematokritą, MCV, MCH, MCHC, RDW;
- c) Serumo proteino elektroforezę: pilnus proteinus, albuminą, pilną globuliną, alfa 1 globuliną, alfa 2 globuliną, beta globuliną, gama globuliną;
- d) Leukocitų analizę: diferencinį leukocitų kiekį, absoliutaus neutrofilo, limfocito, monocito, eozinofilo ir bazofilo kiekius;
- e) Kepenų fermentus: Alk. Fos., gama GT, ALT (SGPT), AST (SGOT), LDH;
- f) Kitą: ląstelės žymeklius, PCR, Beta-2-mikroglobuliną, p24 antigeną, C-reaktyvų proteiną, CK-MB koncentraciją;
- g) Kraujo analizę DMF lygiui;
- h) Šlapimo analizę AMCC lygiams.

Atrodo, tartum DMF veiktų kaip mažiausiai vienas iš atvirkštinės transkriptazės inhibitorių ir proteazės inhibitorių. Buvo atlikti *in vitro* testai, kuriais nustatyta, kad DMF tirpiklio savybės tirpdo viruso daleles, pavyzdžiui, kapsides.

7. PAVYZDYS: ŽIV INFEKCIJOS GYDYMAS VARTOJANT N,N'-DIMETILFORMAMIDĄ (DMF) TRANSDERMIŠKAI

Pagrindiniai tyrimai buvo atlikti, kad galima būtų įvertinti transderminį DMF veiksmingumą gydant pacientus, infekuotus ŽIV. Iš kiekvieno paciento buvo gautas raštiškas sutikimas. Seroteigiamas stovis buvo tikrinamas Western blot metodu, naudojant komercinį antikūnų kompleksą p24 nustatymui (Abbott diagnostikos) ir

ŽIV-1 buvimas buvo patvirtintas kiekybiniu PCR, naudojant komercinį komplektą (Roche Amplicor).

DMF buvo gautas komerciškai (Sigma Aldrich) ir plazmos pavyzdžiuose buvo analizuojamas masių spektroskopija/dujų chromatografija (GC/MS), naudojant Varian 9600 dujų chromatografą, OV 351 kolonėlę, karbovaks-PEG kapiliarinę kolonėlę ir Finnegan Mat ITS40 jonų sulaikymo detektorių. Darbiniai parametrai buvo tokie: GC temperatūros programa: 60 °C 1 minutei, po kurios 20 minučių sekė temperatūros nuolydis 9.4 °C/min. MS jonizacijos metodas: elektrono poveikis; masės amplitudė: 40-80 masės vienetų; 1 skenavimas/sek.; piko slenkstis: 3 skaičiai/sek.; pagrindinė masė: 69 masės vienetų. Pradinis dimetilacetamido tirpalas buvo panaudotas kaip vidinis standartas. Visi pavyzdžiai buvo ekstrahuoti organiniu tirpikliu, turinčiu vidinį standartą, palikti nusėsti nuosėdoms 30 minučių šaldiklyje, ir centrifuguoti esant 3000 g, 5 minutėms prieš perduodant į GC mėgintuvėlius injekcijai. DMF piko užlaikymo laikas, santykinai vidiniam standartui, buvo 3.26 minutės; gradavimo kreivė parodė koreliaciją 0,98. DMF kiekio nustatymas pasirodė esantis linijinis iki 100 mg/l ir žemesnė susekimo riba buvo nustatyta, esant 0,5 mg/l, remiantis signalu į foną, santykiu 3:1.

9 cm diametro odos lopinėliai buvo panaudoti per 12 valandų nuo pagaminimo. Kiekvienas lopinėlis turėjo pagrindą iš didelio tankumo polietileno (0,245 g), laidžią membraną iš TeflonTM (porų dydis 0,2 µm: 0,268 g) uždėjimui ant odos, ir turėjo 0,573 g koloidinio silicio dioksido, impregnuoto 7,067 g DMF tarp pagrindo ir laidžios membranos. Lopinėliai buvo vizualiai apžiūrėti, norint patikrinti ar nėra pratekėjimo ir pasverti ant analitinių svarstyklių, norint patikrinti ar nukrypimas nuo bendrosios 8,153 g masės mažesnis, nei 10 %. Lopinėliai buvo uždėti ant dilbio odos ir pritvirtinti ElastoplastTM bintais. Vienas arba du lopinėliai buvo panaudoti pirminei dozei, nustatytai iš prognozuojamo odos perdavimo greičio 9,4 mg/cm²/valandą ir paciento kūno svorio.

Buvo panaudota DMF tarpinė dozė, dvi valandas imant kraujo ir šlapimo pavyzdžius, kad nustatytų piko plazmos DMF lygius. Buvo atliekami pacientų klinikiniai stebėjimai bet kokiems toksiškiems pašaliniais efektams ir atliekama išsami biocheminė priežiūra, kol buvo padidinta dozė, kad būtų galima pasiekti piko plazmos DMF 100-120 m.d.lygį. Kai buvo nustatyta teisinga dozė, transderminis DMF buvo duodamas vieną kartą per savaitę. Pirminis įvertinimas apėmė kasdienį nustatymą:

- a) gyvybinių ženklų ir kūno masės;
- b) klinikinį įvertinimą pagal patikrinimą ir Karnofskio skalę;
- c) pilno kraujo kūnelių skaičiavimą ir eritrocitų nusėdimą;
- d) serumo karbamido, kreatinino, gliukozės, natrio, kalio, ALT, AST, alkilintos fosfatazės ir pilno bilirubino;
- e) CD4⁺ ir CD8⁺ Coulterio analizę ir CD4/CD8 santykio skaičiavimą;
- f) ŽIV-1 kiekio kiekybinį įvertinimą per PCR (Roche Amplicor) ir p24 antikūno analizę (Abbott);
- g) šlapimo analizę (Dipstix).

Kiekvieno savaitinio vizito metu pacientams būdavo įvertinami nepalankūs efektai, iš esmės visi šie tyrimai buvo pakartoti, ir buvo surinkti kraujas bei šlapimas, kad išmatuotų DMF ir jo metabolitus.

Pacientas I [ADF] pradėjo protokolą būdamas santykinai geros sveikatos, besiskundžiantis iš esmės skausmais rankose bei kojose ir negalėjimu miegoti. Du DMF lopinėliai buvo uždedami vieną kartą per savaitę, vidutiniškai 8 valandų periodui. Vidutinė savaitinė DMF-o dozė buvo 6.11 g, ir susidaręs DMF plazmos vidutinis piko lygis- 75 mg/l. Po 9 savaitių paciento CD4⁺ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 140 iki 640 ląstelių/ μ l ir PCR išmatuotas viruso kiekis sumažėjo nuo 250 000 iki 50 000 vienetų/ml. Po 10 savaitių paciento svoris padidėjo nuo 81.9 iki 96.0 kg, pacientas kliniškai jautėsi gerai ir daugiau nebesiskundė skausmu galūnėse.

Pacientas 2 [AM] pradėjo protokolą skųsdamasis jėgų netekimu, negalėjimu miegoti, skausmais rankose bei kojose, ir turėjo herpes žaizdas burnoje. Vienas DMF lopinėlis buvo paskirtas per savaitę, maždaug 8 valandų laikymo periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 7.12 g ir susidaręs DMF plazmos piko lygis vidutiniškai buvo 125 m/l. Po 9 savaitių paciento CD4+ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 460 iki 720 ląstelių/ μ l. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo nuo 29 000 iki 13 000 vienetų/ml, o paciento svoris padidėjo nuo 58,4 iki 63,0 kg. Paciento herpes žaizdos pagijo, galūnių skausmai išnyko ir pacientas atrodė kliniškai gerai.

Pacientas 3 [SM] pradėjo protokolą su atviru klinikiniu AIDS, ir skundėsi kvėpavimo sunkumu. Du DMF lopinėliai buvo paskirti vieną kartą per savaitę, vidutiniam 8 valandų laikymo periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 8,97 g ir susidaręs DMF plazmos piko lygis vidutiniškai buvo 121 m/l. Po 7 savaitių paciento CD4+ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 39 iki 138 ląstelių/ μ l. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo nuo 222 000 iki 160 000 vienetų/ml, o paciento svoris padidėjo nuo 74,2 iki 100 kg. Paciento apetitas pagerėjo, kvėpavimo sunkumai išsispindė, pacientas kliniškai atrodė gerai ir pradėjo vėl mankštintis.

Pacientas 4 [EM] pradėjo protokolą su antrinėmis infekcijomis (apimant herpes), anemija, diarėja ir akne. Du DMF lopinėliai buvo paskirti vieną kartą per savaitę, vidutiniam 8 valandų laikymo periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 7.33 g ir susidaręs DMF plazmos piko lygis vidutiniškai buvo 90 m/l. Po 18 savaitių paciento CD4+ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 249 iki 450 ląstelių/ μ l. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo nuo 13 000 iki 4000 vienetų/ml, o paciento svoris padidėjo nuo 81.5 iki 90.4 kg. Pacientas atrodė kliniškai gerai ir neturėjo aktyvių medicininių nusiskundimų.

Pacientas 5 [SV] pradėjo protokolą skųsdamasis blogu apetitu, užmaršumu, pilvo skausmu, ir smarkiu nuovargiu, kuris skatino jį galvoti parduoti savo dalį versle. Du DMF lopinėliai buvo paskirti vieną kartą per savaitę, vidutiniam 6 valandų laikymo

LT 4714 B

periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 3,75 g ir susidaręs piko plazmos DMF lygis vidutiniškai buvo 67 mg/l. Po 5 savaitių paciento CD4+ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 354 iki 396 ląstelių/ μ l. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo nuo 156000 iki 13000 vienetų/ml. ir paciento svoris padidėjo nuo 56.0 iki 58.0 kg. Pacientas kliniškai jautėsi gerai, įsigijo savo verslo partnerio dalį, ir pats valdė verslą.

Pacientas 6 [VV] pradėjo protokolą skųsdamasis antrinėmis infekcijomis (apimant herpes), ataksija, ir kairiosios rankos bei kairiosios veido pusės nutirpimu. Du DMF lopinėliai buvo paskirti kiekvieną savaitę, vidutiniam 8 valandų laikymo periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 8.25 g ir susidaręs DMF plazmos piko lygis vidutiniškai buvo 110 mg/l. Po 19 savaitių paciento CD4+ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 260 iki 450 ląstelių/ μ l. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo nuo 120 000 iki 24 000 vienetų/ml, o paciento svoris padidėjo nuo 75.4 iki 84,6 kg. Antrinės infekcijos išsprendė ir pacientas kliniškai atrodė gerai.

Pacientas 7 [AJF] pradėjo protokolą labai susirgęs. Paciento pradinis CD4+ ląstelių kiekis buvo 29 ląstelių/ μ l, ir pradinis PCR išmatuotas virusų kiekis buvo 1 156 000 vienetų/ml. Gydomas buvo 1 lopinėliu, vidutiniam 4 valandų laikymo periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 4.60 g ir susidaręs DMF plazmos piko lygis vidutiniškai buvo 100 mg/l. Po pirmojo gydymo paciento CD4+ ląstelių kiekis sumažėjo iki 14 ląstelių/ μ l. Gydymas buvo daromas kasdien penkias dienas ir vėliau pratęstas savaitiniais intervalais. Po 9 gydymų, paciento CD4+ ląstelių kiekis padidėjo iki 35 ląstelių/ μ l. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo iki 9000 vienetų/ml, o paciento svoris padidėjo nuo 46.5 kg (pradžioje DMF terapijos) iki 49.0 kg. Pacientas jautėsi gerai ir sugrįžo į nuolatinę tarnybą.

Pacientas 8 [MS] pradėjo protokolą su sunkiomis herpes žaizdomis apatinėje nugaros dalyje ir genitalijose. Du DMF lopinėliai buvo paskirti vieną kartą per savaitę, vidutiniam 8 valandų laikymo periodui. Vidutinė savaitinė DMF dozė buvo 6.24 g ir susidaręs DMF plazmos piko lygis vidutiniškai buvo 130 mg/l. Po 8 savaitių paciento

CD4+ T ląstelių kiekis padidėjo nuo 200 iki 240 ląstelių/μl. PCR išmatuotas virusų kiekis sumažėjo nuo 1 200 000 iki 250 000 vienetų/ml. Paciento svoris padidėjo nuo 48.1 iki 52.2 kg. ir herpes žaizdos visiškai išgijo.

Du pacientai buvo pašalinti iš bandymo, vienas dėl piktnaudžiavimo alkoholiu, o kitas dėl virusinio hepatito B.

Dauguma pacientų patyrė švelnų lokalinį odos suerzinimą uždėjimo plote po lopinėlių nuėmimo: oda uždėjimo dalyje turėjo papulinių dėmių išvaizdą, greičiausiai dėl intensyvaus drėkinimo po lopinėliu. Vienu atveju buvo nežymus išbėrimas pūslelėmis, kuris išnyko per 24 valandas ir kuris nesukėlė pacientui ypatingo diskomforto.

Dauguma pacientų patyrė švelnų trumpalaikį šleikštulį, dažniausiai trečią dieną po gydymo, kuris palaipsniui mažėjo per gydymo protokolą: vienas pacientas pranešė apie vidutinį trumpalaikį šleikštulį. Keturi pacientai parodė trumpalaikį kepenų fermentų pakilimą, kuris niekada tris kartus neviršijo viršutinės normalios ribos ir kuris daugeliu atvejų prieš sekančią DMF dozę sugrįždavo į lygį, buvusį prieš gydymą. Dauguma pakilusių kepenų fermentų atvejų buvo siejami su mažiausiai vienu veiksnio, nesusijusiu su gydymo protokolu (alkoholio vartojimas, hepatitas ir ankstesnė anti-ŽIV terapija su kitais agentais).

Iš esmės visi pacientai parodė klinikinį pagerėjimą po 2-3 gydymo savaitių. Kaip rodo Figūra 4, kiekvienas pacientas parodė pagerėjusią bendrąją būklę po gydymo su DMF, įvertinant pagal Karnofskio rezultatų skalę, kurioje paciento bendrajam stoviui yra priskirta tokia skaitmeninė reikšmė: 100 = normalu, jokių nusiskundimų; 90 = gali tęsti normalią veiklą, nedideli ligos ženklai arba simptomai; 80 = normali veikla su pastangomis; 70 = prisižiūri, nesugeba atlikti normalios veiklos arba dirbti aktyvaus darbo; 60 = reikia atsitiktinės pagalbos, tačiau sugeba pasirūpinti svarbiausiomis reikmėmis; 50 = reikia žymios pagalbos ir dažnos medicininės priežiūros; 40 = sužalotas, reikia specialios priežiūros; 30 = sunkiai sužalotas, nurodyta hospitalizacija, nors neišvengiama mirtis; 20 = labai sergantis, reikalinga hospitalizacija ir aktyvus

palaikantis gydymas: 10 = mirštantis, mirtinas procesas progresuoja greitai; 0 = miręs. (Žiūrėti Kanofsky ir kt., 1984, Cancer 1:634-656). Pagerėjimas neurologiniuose simptomuose ir herpes virusinėse infekcijose buvo žymus. Papildoma antimikrobinė terapija antrinėms infekcijoms buvo retai reikalinga. Per 14 pirmųjų DMF-u gydymo dienų buvo pastebėtas bendro nuovargio ir apetito pagerėjimas. Visi pacientai priaugo svorio. Klinikinis pagerėjimas gerai koreliavo su ligos stoviu, kaip įvertinta virusų kiekiu ir CD4+ T ląstelių kiekiu. Penkiems iš aštuonių pacientų santykinis PCR išmatuotas virusų kiekis gali būti priderintas prie Gompertz kreivių; ši analizė atskleidė 88.8 % nuosmukį PCR išmatuotame virusų kiekyje po 42 dienų gydymo DMF. Septyniems iš aštuonių pacientų santykinis PCR išmatuotas virusų kiekis gali būti priderintas prie Gompertz kreivių; ši analizė parodė CD4+ T ląstelės kiekio 73.4 % padidėjimą po 42 dienų gydymo DMF-du.

Šis išradimas nėra ribojamas pateiktų įgyvendinimo pavyzdžių, kurie yra numatyti kaip atskirų šio išradimo aspektų iliustracijos. Iš tikrųjų, įvairūs šio išradimo pakeitimai papildomai jau parodytiems ir aprašytiems, taps aiškūs tiems, kurie nusimano šioje srityje, iš anksčiau paminėto aprašymo ir brėžinių. Tokie numatyti pakeitimai atitinka pridėtos apibrėžties visumą.

Visos čia cituotos publikacijos yra įtrauktos, atsižvelgiant į jų visumą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Vaistų įvedimo įtaisas, skirtas transderminiam terapinio agento įvedimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi:

rezervuarą, užpildytą absorbuota terapine kompozicija,
turinčią terapinį agentą, kuris yra N-hidroksimetil-N-metilformamidas (HMMF), hidroksimetilformamidas (HMF), dihidroksimetilformamidas (DHMF), N-acetil-S-(N-metilkarbamoil)cisteinas (AMCC) arba piridin-N-oksidas.

2. Vaistų įvedimo įtaisas, skirtas transderminiam terapinio agento įvedimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi:

rezervuarą, užpildytą absorbuota terapine kompozicija, turinčią terapinį agentą, kuris yra mažiausiai 0,25 g dimetilformamido (DMF) arba dimetilsulfoksido (DMSO).

3. Vaistų įvedimo įtaisas, skirtas transderminiam terapinio agento įvedimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi:

pagrindą:

pralaidžią membraną, tinkamą uždėti ant gydomo gyvūno odos: ir

adsorbentą, išdėstytą tarp pagrindo ir pralaidžios membranos, kai adsorbentas turi savyje adsorbuotą terapinę kompoziciją, turinčią terapinį agentą, kuris yra N-hidroksimetil-N-metilformamidas (HMMF), N-hidroksimetilformamidas (HMF), dihidroksimetilformamidas (DHMF), N-acetil-S-(N-metilkarbamoil)cisteinas (AMCC), N-metilformamidas (NMF), formamidas, acetamidas, metilacetamidas, dimetilacetamidas, dietilacetamidas, izopropilacetamidas, diizopropilacetamidas, N-acetilpiperidinas, N-(β-hidroksietil)acetamidas, N,N'-di(β-hidroksietil)acetamidas, acetilmorfolinas, akrilamidas, propionamidas.

N-fluormetil-N-metilformamidas, piridin-N-oksidas, arba amidas, kurio bendra formulė $R_3\text{-CO-NR}_1R_2$, kurioje:

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, sudarytos iš H, metilo, halogenmetilo, prisotintų ir neprisotintų $C_2\text{-}C_3$ alkilo grupių ir hidroksilinto alkilo grupių; arba

R_1 ir R_2 yra kartu parinkti iš grupės, sudarytos iš $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, sudarytos iš H, metilo, ir prisotintų ir neprisotintų $C_2\text{-}C_3$ alkilo grupių; o kai abu R_1 ir R_2 yra metilas, tai R_3 yra ne H; ir

vaistų įvedimo įtaisas, pritaikytas uždėti taip, kad kontaktuotų su gydomo gyvūno oda.

4. Vaistų įvedimo įtaisas, skirtas transderminiam terapinio agento įvedimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi

pagrindą;

pralaidžią membraną, tinkamą uždėti ant gydomo gyvūno odos; ir

adsorbentą, išdėstytą tarp pagrindo ir pralaidžios membranos, kai adsorbentas turi savyje adsorbuotą terapinę kompoziciją, turinčią terapinį agentą, kuris yra mažiausiai 0,25 g N,N-dimetilformamido (DMF) arba dimetilsulfoksido (DMSO).

5. Vaistų įvedimo įtaisas pagal 2 arba 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame esanti terapinė kompozicija turi mažiausiai 5g DMF.

6. Vaistų įvedimo įtaisas pagal bet kurį iš 2, 4 arba 5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šį kartą neturi farmakologiškai aktyvaus agento, išskyrus DMF.

7. Vaistų įvedimo įtaisas pagal bet kurį iš 2. 4. 5 arba 6 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šį kartą neturi farmakologiškai aktyvaus agento, išskyrus DMF, galinčio sistemingai absorbuotis per odą.

8. Vaistų įvedimo įtaisas pagal bet kurį iš 3÷7 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame esantis adsorbentas yra koloidinis silicio dioksidas ir pralaidi membrana yra TeflonTM membrana, turinti maždaug nuo 0.1 iki 0.5 μm diametro poras.

9. Terapinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji kaip aktyvų komponentą turi N,N'-dimetilformamidą (DMF), N-hidroksimetil-N-metilformamidą (HMMF), N-hidroksimetilformamidą (HMF), dihidroksimetilformamidą (DHMF), N-acetil-S- (N-metilkarbamoil) cisteiną (AMCC), N-metilformamidą (NMF), dimetilsulfoksidą (DMSO), formamidą, acetamidą, metilacetamidą, dimetilacetamidą, dietilacetamidą, izopropilacetamidą, diizopropilacetamidą, N-acetilpiperidiną, N-(β -hidroksietil) acetamidą, N,N'-di (β -hidroksietil) acetamidą, N-acetilmorfoliną, akrilamidą, propionamidą, N-fluormetil-N-metil-formamidą, piridin-N-oksidad arba amidą, kurio bendra formulė $R_3\text{-CO-NR}_1R_2$, kurioje:

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, sudarytos iš H, metilo, halogenmetilo, prisotintų ir neprisotintų C_2 - C_3 alkilo grupių ir hidroksilinto alkilo grupių; arba

R_1 ir R_2 yra kartu parinkti iš grupės, turinčios $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, sudarytos iš H, metilo ir prisotintų arba neprisotintų C_2 - C_3 alkilo grupių.

10. Terapinė kompozicija pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi amidą, kurio bendra formulė $R_3\text{-CO-NR}_1R_2$, kurioje:

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, sudarytos iš H, metilo, halogenmetilo, prisotintų ir neprisotintų C_2-C_3 alkilo grupių ir hidroksilinto alkilo grupių; arba

R_1 ir R_2 yra kartu parinkti iš grupės, sudarytos iš $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$, $(CH_2)_2O(CH_2)_2$; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, sudarytos iš H, metilo ir prisotintų arba neprisotintų C_2-C_3 alkilo grupių.

11. Terapinė kompozicija pagal 9 arba 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi amidą, kurio bendra formulė $R_3-CO-NR_1R_2$, kurioje:

R_1 ir R_2 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, sudarytos iš H, metilo, halogenmetilo, prisotintų ir neprisotintų C_2-C_3 alkilo grupių ir hidroksilinto alkilo grupių; ir

R_3 yra parinktas iš grupės, sudarytos iš H, metilo ir prisotintų arba neprisotintų C_2-C_3 alkilo grupių ir hidroksilinto alkilo grupių.

12. Terapinė kompozicija pagal bet kurį iš 9÷11 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi DMF, HMMF, HMF, DHMF, AMCC, NMF, DMSO, formamidą, acetamidą, metilacetamidą, dimetilacetamidą, dietilacetamidą, izopropilacetamidą, diizopropilacetamidą, N-acetilpiperidiną, N-(β-hidroksietil) acetamidą, N.N'-di (β-hidroksietil) acetamidą, N-acetilmorfoliną, akrilamidą, propionamidą, N-fluormetil-N-metil-formamidą, arba piridin-N-oksida.

13. Terapinė kompozicija pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi DMF, HMMF, HMF, DHMF, AMCC, arba NMF.

14. Terapinė kompozicija pagal bet kurį iš 9÷13 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dar turi kitą, mažiausiai vieną agentą, skirtą efektyviai gydyti ŽIV infekciją.

15. Terapinė kompozicija pagal 14 punktą b e s i s k i r i a n t i tuo, kad dar turi mažiausiai vieną nukleozido analogo atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, mažiausiai vieną nenukležido atvirkštinės transkriptazės inhibitorių, arba mažiausiai vieną proteazės inhibitorių.

16. Terapinė kompozicija pagal bet kurį iš 13÷15 punktų. b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi DMF.

17. Terapinė kompozicija pagal bet kurį iš 12, 14 arba 15 punktų. b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi DMSO.

18. Terapinė kompozicija pagal bet kurį iš 9÷17 punktų, skirta gydyti sekinančiu sindromu apimtą gyvūną.

19. Terapinė kompozicija pagal bet kurį iš 9÷18 punktų. b e s i s k i r i a n t i tuo, kad yra paskiriama transdermiškai.

1/4

PLAZMOS DMF KONCENTRACIJA

Lopinėliai vienam pacientui = 2, 8 valandoms

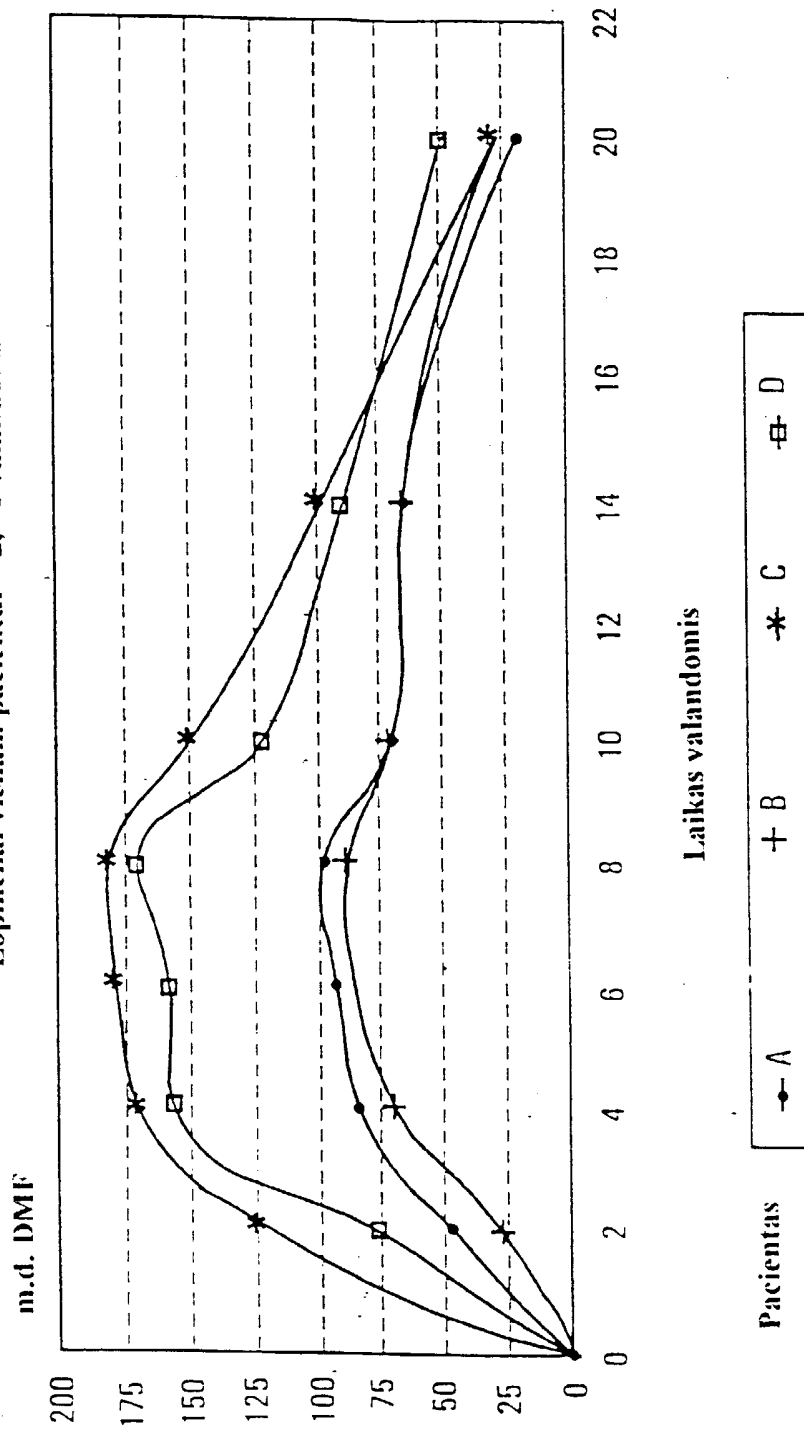


FIG 1

2/4

PLAZMOS DMF KONCENTRACIJA

Lopinėliai vienam pacientui = 2, 6 valandoms

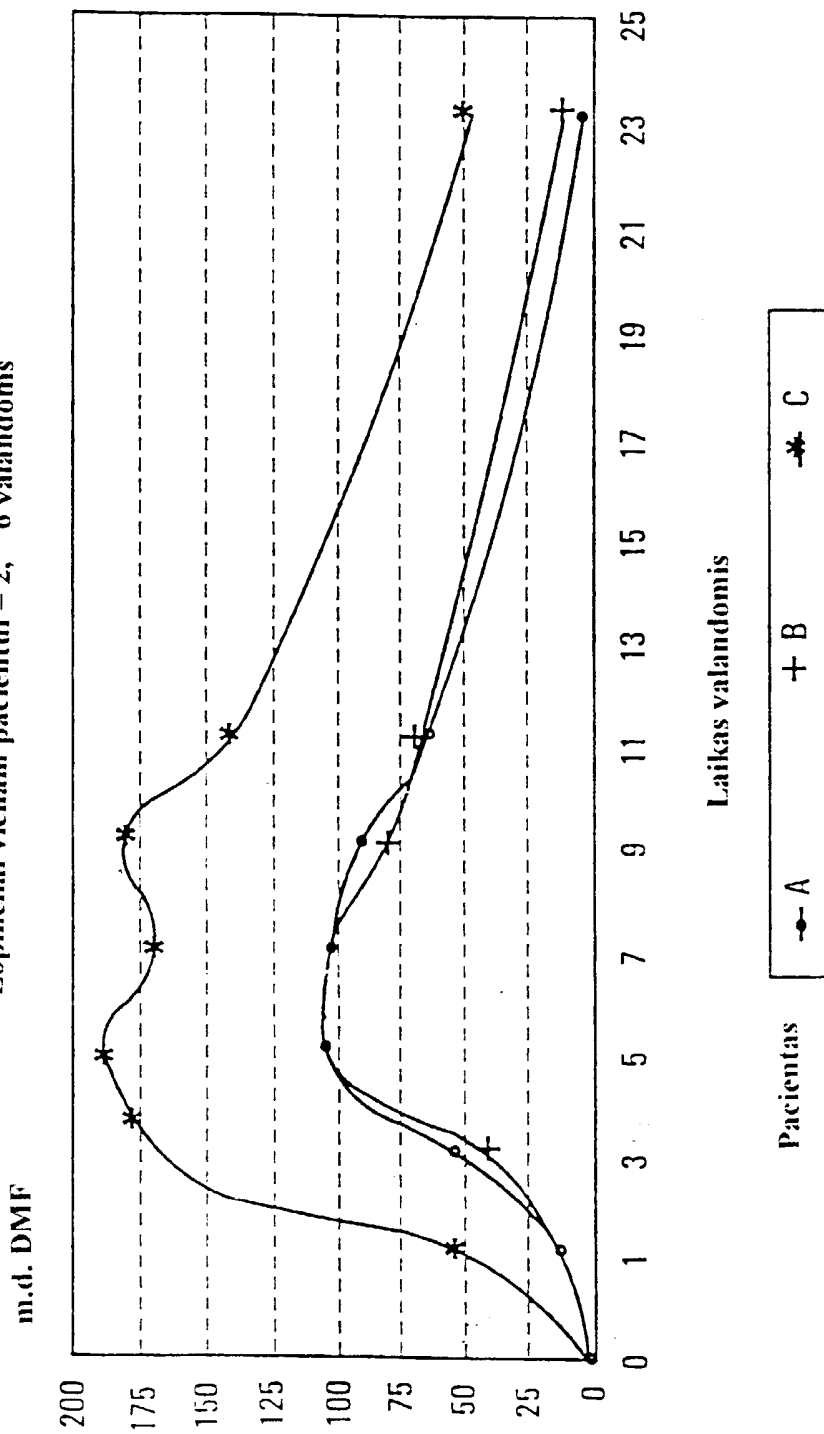


FIG 2

3/4

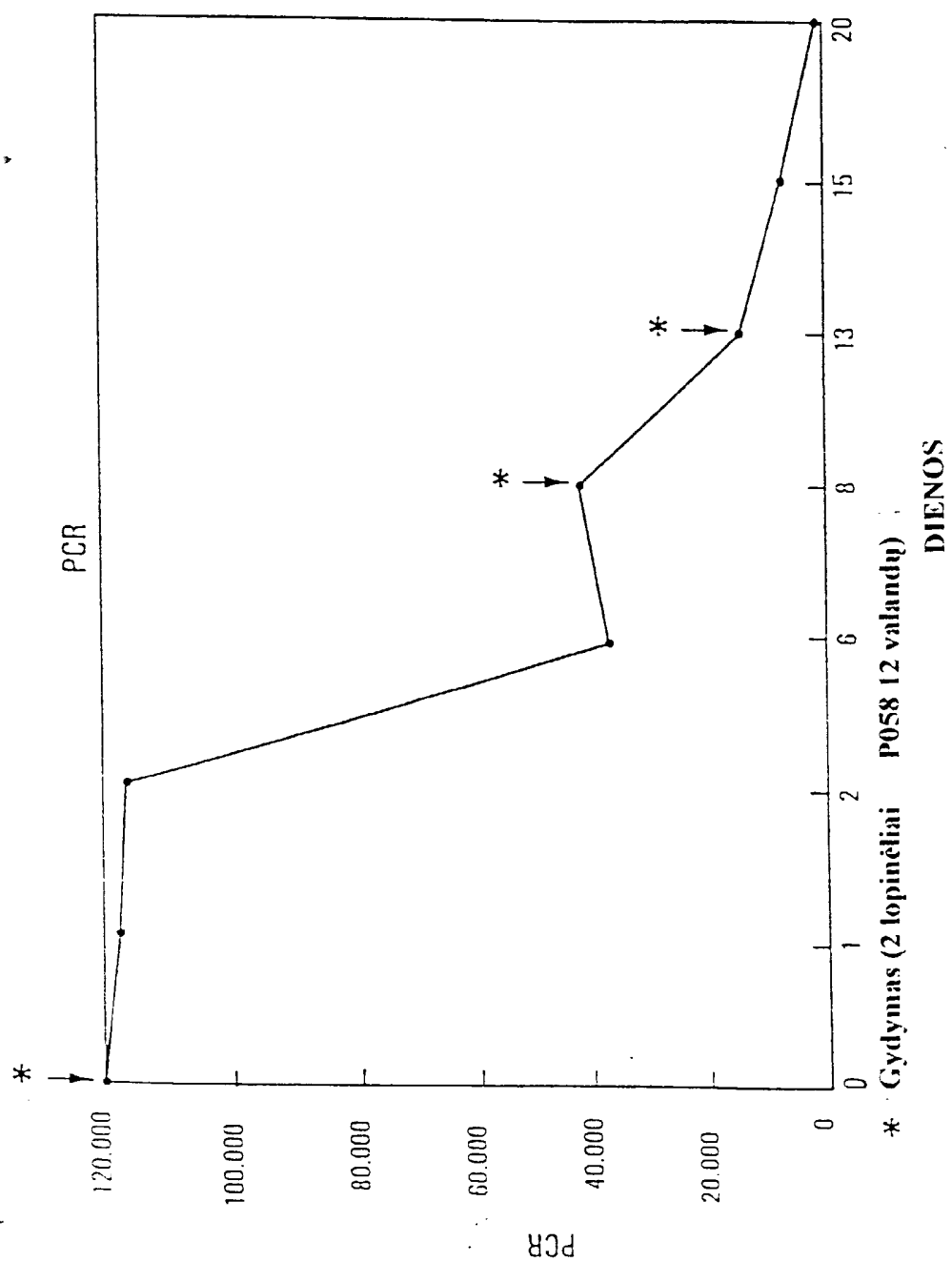


FIG 3

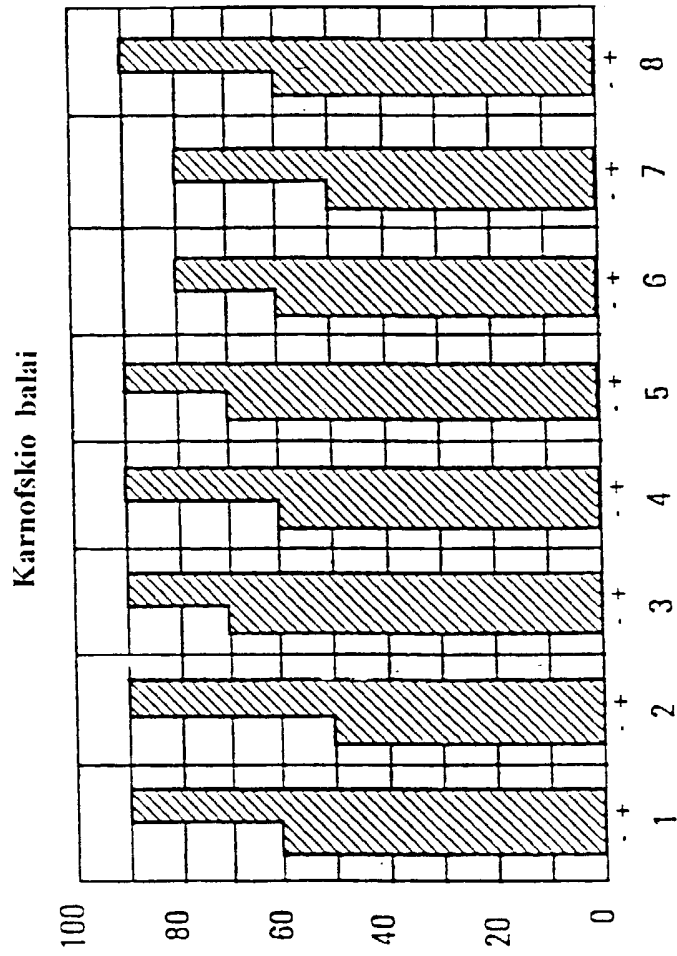


FIG 4