



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

219 492 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 93 02496
(22) A bejelentés napja: 1992. 03. 05.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
9104740.7 1991. 03. 06. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 92/00389
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/15309

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/513

A 61 P 31/18

(40) A közzététel napja: 1996. 04. 29.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Furman, Phillip Allen, Durham,
North Carolina (US)
Painter, George Robert, Chapel Hill,
North Carolina (US)

(73) Szabadalmas:

The Wellcome Foundation Ltd., London (GB)

(74) Képviseelő:

dr. Valyon Józsefné, DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

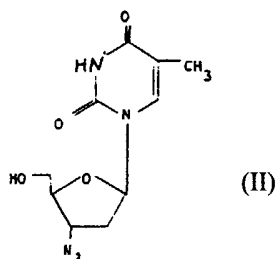
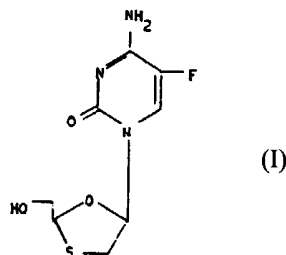
**Antivirális, szinergikus nukleozidkombináció,
hatóanyagként ilyen kombinációt tartalmazó gyógyászati készítmények,
és eljárás ezek előállítására**

KIVONAT

A találmány nukleozidszármazékok szinergikus hatá-
sú, antivirális kombinációira, ilyen kombinációt tartal-
mazó gyógyászati készítményekre és ezek előállítására
vonatkozik. A kombináció az (I) képletű 1-[2-(hidroxi-
metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozinból vagy an-
nak fiziológiai szempontból funkcionális származéká-

ból, és a (II) képletű 3'-azido-3'-dezoxi-timidinből (zi-
dovudinból) vagy annak valamilyen, fiziológiai szem-
pontból funkcionális származékából áll.

A találmány szerinti kombináció retrovírusfertőzé-
sek, így az emberi immunhiányvírus (HIV) által okozott
fertőzések kezelésére és megelőzésére alkalmazható.



A leírás terjedelme 10 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 219 492 B

A találmány nukleozidszármazékok szinergetikus hatá-
sú, antivirális kombinációira, hatóanyagként ilyen kombinációt tartalmazó gyógyászati készítményekre és ezek előállítására vonatkozik. A kombináció vírusellenes kezelésben, különösen retrovírusfertőzések terápiájában alkalmazható

A szerzett immunhiány-tünetcsoport (AIDS) olyan immunszuppresszív, illetve immunrendszert romboló betegség, amely a betegeket hajlamossá teszi alkalmi, de végzetes kimenetelű fertőzésekre. Az AIDS-megbetegedésekre jellemző, hogy a T-sejtek, különösen azok OKT⁴ felületi jelzöt hordozó „helper”-indukáló (segítő-sejteket indukáló) alcsoportjának egyre fokozódó kiürülésével jár.

A humán immunhiányt előidéző vírust (röviden: HIV) reprodukálható módon izolálták olyan betegekből, akik AIDS-betegségben szenvedtek, vagy olyan tünetek voltak, amelyek gyakran az AIDS-t megelőzik. A HIV citopátiás (sejtet károsító) hatású, és – úgy látszik – elsősorban az OKT⁴ jelzöt hordozó T-sejteket fertőzi és pusztítja. Jelenleg általánosan elfogadják, hogy az AIDS kórokozója a HIV.

Azon felfedezés óta, hogy az AIDS etiológiai kóroka a HIV-vírus, számos javaslatot tettek olyan HIV-elleni, kemoterápiás szerekre, amelyek az AIDS-megbetegedésben szenvedő egyének kezelésében hatásosak lehetnek. Így például a 382 526 számú európai szabadalmi leírás HIV ellen ható, szubsztituált 1,3-oxa-tiolán-származékokat közöl. A 4 724 232 számú egyesült államokbeli, valamint a 196 185 számú európai szabadalmi leírásban ismertetik a 3'-azido-3'-dezoxi-timidint (nemzetközi szabadneve: zidovudin) és alkalmazását AIDS kezelése során.

Újabban felismertük, hogy az 1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozin a 3'-azido-3'-dezoxi-timidinnel (zidovudinnal) kombinálva mindkét vegyület HIV elleni hatékonyságát meglepő erősen potenciózza. Ha az 1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozint zidovudinnal együtt alkalmazzuk, akkor a két vegyület HIV elleni hatásának összegével összehasonlítva a hatás szinergetikusan növekszik.

Mindezek alapján a találmány egyik vonatkozásában elsősorban olyan kombinációt tesz lehetővé, amely komponensekként (a) az (I) képletű 1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozint vagy annak fiziológiai szempontból funkcionális származékát, és (b) a (II) képletű 3'-azido-3'-dezoxi-timidint (zidovudint) vagy annak fiziológiai szempontból funkcionális valamely származékát tartalmazza; s ahol a kombináció az (I) képletű és (II) képletű komponenseket (hatóanyagokat) együttesen, a szinergetikus antivirális hatás elérésére megfelelő arányban tartalmazza.

A „szinergetikus antivirális hatás” fogalmát e leírásunkban olyan értelemben használjuk, hogy a kombináció antivirális hatása nagyobb, mint a kombináció (a) és (b) egyedi komponenseinek additív hatása.

Megjegyezzük, hogy az (I) képletű vegyület két királis centrumot tartalmaz, s így két optikai izomerpár (azaz enantiomerpár), valamint ezek keverékei – például racémátjai – alakjában lehet. Így az (I) képletű ve-

gyület lehet a cisz, vagy a transz-izomer vagy ezek keverékei formájában. Továbbá mindegyik cisz- és transz-izomer lehet két enantiomer egyike vagy ezeknek az enantiomereknek valamilyen keveréke, beleértve a racém keverékeket is. Ezek az összes izomerek és keverékeik, beleértve a racémátokat is, a találmány oltalmi körébe tartoznak, s ez az oltalmi kör magában foglalja az (I) és (II) tautomer alakjait is. Előnyösek az (I) képletű vegyület cisz-izomerjei.

A „fiziológiai szempontból funkcionális származékon” az (I) vagy (II) képletű alapvegyület gyógyászati szempontból elfogadható olyan sóját, észterét vagy valamely észterének sóját, továbbá az (I) képletű vegyület gyógyászati szempontból elfogadható olyan amidját – vagy bármely más vegyületét – értjük, amely a befogadó szervezetbe vezetve az alapvegyületet vagy annak valamely aktív metabolitját vagy maradékát közvetlenül vagy közvetve szolgáltatni képes.

A találmány szerint előnyös észterek például az olyan karbonsavészterek, ahol az észtercsoport nem karbonil egysége: egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport, például n-propil-, terc-butil-, n-butil-csoport; valamint alkoxi-alkil-csoport (például metoxi-metilcsoport); aralkilcsoport (például benzilcsoport); ariloxi-alkil-csoport (például fenoxi-metil-csoport); vagy arilcsoport (például fenilcsoport); vagy ilyenek a szulfonsav-észterek, így az alkil- vagy aralkil-szulfonil-, például metánszulfonil-csoportot tartalmazó szulfonát-észterek; aminosav-észterek, így az L-valil- vagy L-izoleucil-csoportos észterek; dikarbonsav-észterek (például a hemiszukcinát-észterek); valamint a foszforsav mono-, di- vagy triészterei. A foszfát-észterek észterezve lehetnek továbbá valamilyen 1–20 szénatomos alkohollal vagy annak reakcióképes származékával, vagy 2,3-di(6–24 szénatomos acil)-glicerollal.

Ezekben az észterekben bármelyik alkilcsoport előnyösen 1–18 szénatomos, különösen 1–4 szénatomos; bármely arilcsoport előnyösen, adott esetben például halogénatommal, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal vagy nitrocsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Az (I) képletű vegyület fentebb említett, gyógyászati szempontból elfogadható amidjai például azok a származékok, ahol a citozin aminocsoportja például –NHCOR általános képletű csoport alakjában van jelen, amelyben R jelentése: 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy arilcsoport, például adott esetben halogénatommal, 1–4 szénatomos alkil-, 1–4 szénatomos alkoxicsoporttal, nitro- vagy hidroxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A gyógyászati szempontból elfogadható sókra példaként megemlítjük a bázisokkal képzett olyan sókat, amelyek megfelelő bázisrész – így valamilyen alkálifém (például nátrium), alkáliföldfém (például magnézium) kationját, vagy valamilyen ammónium- vagy NX₄⁺ ammóniumkationt tartalmaznak, ahol X jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport. A gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sók savkomponensként például szerves karbonsavat, így ecetsavat, tejsavat, borkósavat, almasavat, izetionsavat, laktobionsavat, borostyánkősa-

vat, vagy szerves szulfonsavat, így metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, p-toluolszulfonsavat, vagy valamilyen szervesetlen savat, így sósavat, kénsavat, foszforsavat vagy valamilyen szulfaminsavat tartalmazhatnak.

A találmány szerinti kombinációval kezelhetők vagy megelőzhetők például a következő vírusfertőzések, illetve az e fertőzésekkel kapcsolatos kóros állapotok: a humán retrovírusfertőzések, így a humán immunhiányvírussal (HIV), például HIV-1 vagy HIV-2 vírussal, továbbá a humán T-sejtet megtámadó limfotrop vírus (HTLV), például HTLV-I vagy HTLV-II által előidézett fertőzések. A találmány szerinti kombinációk különösen alkalmasak AIDS és ezzel rokon klinikai állapotok, például az AIDS-szel kapcsolatos tünetkomplex (ARC), a súlyosbodó generalizált limfadenopátia (nyirokcsomó-megbetegedés, rövidítve: PGL), valamint az AIDS-megbetegedéssel kapcsolatos neurológiai kóros állapotok, például többszörös szklerózis (sclerosis multiplex), trópusi részleges bénulás (paraparézis), a HIV elleni anti-HIV antitest-pozitív és HIV-pozitív kóros állapotok, így a bőrvérzéses trombotópénia (trombocitacsökkenés) kezelésére. A találmány szerinti kombinációk pszoriázis kezelésében is alkalmazhatók. Továbbá úgy találtuk, hogy a találmány szerinti kombinációk különösen jól alkalmazhatók humán retrovírusok által előidézett vagy ezzel kapcsolatos aszimptomatikusan fertőzések vagy betegségek kezelésére.

A találmány egy másik jellemző vonása alapján lehetővé válik a fentiekben leírt kombinációk használata orvosi terápiában, különösen a fentebb említett vírusfertőzések vagy vírusbetegségek, különösen HIV-fertőzések, például AIDS kezelésére vagy megelőzésére.

A találmány révén lehetővé válik eljárás kidolgozása a fentebb említett kombinációk előállítására. Ez az eljárás abban áll, hogy az (a) és (b) kombinációs komponenseket (hatóanyagokat) gyógyszerformában egyesítjük a szinergetikus antivirális hatás megvalósítása céljából.

A találmány egy még további vonatkozásában lehetővé teszi a találmány szerinti kombináció alkalmazását bármely, fentebb említett vírusfertőzés vagy ilyen fertőzés következtében fellépő kóros állapot kezelésére alkalmazható gyógyszer (gyógyászati készítmény) előállítására.

A jelen találmány továbbá lehetővé teszi vírusfertőzések (különösen HIV-fertőzések) kezelését vagy megelőzését emlősön (az embert is beleértve). Ez a kezelés abban áll, hogy az emlősnek a fentebb leírt kombináció hatásos mennyiségét adagoljuk. Nyilvánvaló, hogy a találmány értelmében a kombináció (a) és (b) komponensei (hatóanyagai) adagolhatók egy időben, vagy egymást követően. Az utóbbi esetben azonban a két komponens megfelelően rövid időközben kell adagolnunk egymás után, hogy a szinergetikus antivirális hatást biztosítsuk.

A találmány továbbá lehetővé teszi módszer kialakítását vírusfertőzéssel sújtott emlősök (beleértve az embert) az (a) és (b) kombinált komponensek antivirális hatásának potenciózására; e módszer abban áll, hogy

az adott emlősnek a szinergetikus hatás szempontjából hatásos mennyiségű (a) komponens adagolunk a (b) komponens adagolásával egy időben, vagy azt megelőzően, vagy azt követően.

- 5 A találmány szerinti kombináció egyik előnye, hogy az antivirális hatékonyság javulását eredményezi az egyik antivirális komponens adott dózisa mellett (az egyedül önmagában alkalmazott komponens hatásával összehasonlítva), s így a komponens terápiás hányadosa (biztonsági indexe) javul. Így például a találmány szerinti kombináció olyan kóros állapotok kezelésére is alkalmazható, amelyek egyébként az antivirális komponens viszonylag nagy mennyiségeinek alkalmazását igényelnék, ami viszont toxicitási problémákkal járhat.
- 10 A kombináció kisebb dózisaival következtében a befogadó számára kellemesebb, és a beteg fokozottabb együttműködését teszi lehetővé.

- 15 A találmány szerinti kombinációk emlősnek a szokásos módon adagolhatók. Amint előbb már említettük, az (a) és (b) komponensek adagolhatók egy időben (például egyetlen gyógyászati készítményben) vagy külön-külön (például külön-külön gyógyászati készítményben). A kombinációkat általában helyi (topikus), orális, rektális vagy parenterális (például intravénás, szubkután vagy intramuszkuláris) úton adagolhatjuk. Nyilvánvaló, hogy az adagolás módja például a kezelésre szoruló kóros állapot súlyosságától és a befogadó szervezet azonosságától függhet.

- 20 Belátható, hogy általában létezik a komponenseknek egy olyan optimális aránya, amely a maximális mértékű szinergetikus hatást (potenciózást) biztosítja: Egy rendkívül csekély mennyiségű komponens is képes potenciózni bizonyos mértékig a másik komponens hatását, s így a két potenciózó (szinergetikus) komponens bármely aránya képes kiváltani a kívánt szinergetikus hatást. Általában azonban a szinergetikus hatás (szinergetikus hatás) akkor a legnagyobb mértékű, ha a két komponens speciális arányban van jelen.

- 25 Így a zidovudinak az 1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]-5-fluor-citozinhoz – vagy annak valamilyen, fiziológiai szempontból funkcionális származékához – viszonyított optimális aránya a találmány szerinti alkalmazásra az 1:1 és 1:600 közötti tartományban van, előnyösen 1:10 és 1:250 között van, legelőnyösebben 1:25.

- 30 Az alábbiakban a kombináció komponenseit „aktív komponenseknek” nevezzük.

- 35 A kombináció adagja a kezelésre szoruló kóros állapottól és más klinikai faktoroktól – így a beteg testsúlyától és állapotától, a kombináció komponenseinek adagolási útjától függ. Az alábbiakban példákat adunk meg a dózistartományokra és a komponensek viszonyainak az értékére.

- 40 A találmány szerinti kombináció célszerű adagja – az (a) és (b) aktív komponensek összes tömegére vonatkoztatva általában 3–120 mg testtömegkilogrammonként naponta, előnyösen naponta 6–90 mg/testtömeg (a következőkben röviden: mg/kg), legelőnyösebben 15–60 mg/kg. A kívánt dózist előnyösen két, három, négy, öt, hat vagy még több részdózisra osztva

megfelelő időközökben adagoljuk naponta. A rész dózisok adagolható adagolási egység alakjában, amelyek például 10–1500 mg, előnyösen 20–1000 mg, legelőnyösebben 50–700 mg aktív komponenst tartalmaznak egységenként.

Jóllehet az aktív komponensek önmagukban is adagolhatóak, előnyösen gyógyászati készítmények formájában végezzük az adagolást. A találmány szerinti gyógyászati készítmények egy találmány szerinti kombinációt egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható hígítószerrel, vivőanyaggal és adott esetben más terápiás hatóanyagokkal együtt tartalmaznak. Ha a kombináció egyedi komponenseit külön-külön adagoljuk, akkor ezeknek az adagolását is gyógyászati készítmények alakjában végezzük. Az alábbiakban említett készítmények – ha erre külön megjegyzést nem teszünk – olyan készítmények, amelyek hatóanyagként vagy a kombinációt vagy annak egyik komponensét tartalmazzák. Ezek a készítmények orális, rektális, nazális (ormyálkahártyán át történő), topikus (például transzdermális, bukkális), szájüregen át történő vagy szublingvális vagy vaginális adagolásra, vagy parenterális (szubkután, intramuszkuláris, intravénás vagy intradermális) adagolásra lehetnek alkalmasak. A készítményeket célszerűen az adagolási egység alakjában alakítjuk ki; ezek bármely, a gyógyszergyártásban ismert módon előállíthatók. Ilyen módszer például abban áll, hogy az aktív komponenseket egy vagy több adalékanyagot tartalmazó vivőanyaggal egyesítjük.

A készítményeket általában úgy állítjuk elő, hogy az aktív komponenseket a folyékony vivőanyagokkal, vagy a finom eloszlású szilárd vivőanyagokkal vagy mindkettővel egyenletes eloszlásban, bensőleg egyesítjük, majd szükséges esetben a kapott terméket megfelelő alakba hozzuk.

A találmány szerinti, orális alkalmazásra szánt készítmények különálló egységek, például kapszulák, ostya vagy tableta formájában alakíthatók ki, amelyek mindegyike az aktív komponens előre meghatározott mennyiségét tartalmazza; vagy lehetnek por alakban vagy szemcsék formájában; lehetnek továbbá vizes vagy nem vizes folyadékkal készült oldatok vagy szuszpenziók; és lehetnek végül olaj/víz vagy víz/olaj típusú folyékony emulziók. Az aktív komponens továbbá bólusszá, elektáriumná (nyelet) vagy pasztává is alakítható.

A tabletták sajtolással vagy formálással állíthatók elő, adott esetben egy vagy több adalékanyag segítségével. Sajtolt tablettákat úgy állíthatunk elő, hogy megfelelő berendezésben a szabadon gördülő alakban – például por vagy szemcsék alakjában – lévő aktív komponenseket adott esetben segédanyagokkal összekeverve préseljük. Ilyen segédanyagok: a kötőanyagok [például ovidon, zselatin, (hidroxil-propil)-metil-cellulóz]; a síkosságot elősegítő anyagok, közömbös hígítószerke, tartósítószerke, a tableta szétesését elősegítő szerke [például a nátrium-keményítő-glikolát, térhálóított povidon, térhálóított (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium], valamint a felületaktív anyagok és diszpergálószerke. Formált tablettákat előállíthatunk úgy, hogy a porított vegyületet közömbös (inert), folyékony hígítószerrel

nedvesítjük, majd megfelelő berendezésben formáljuk. Adott esetben a tabletták el lehetnek látva bevonattal vagy osztóvonallal, és úgy alakíthatók, hogy biztosítsák a hatóanyagok lassú vagy szabályzott ütemű felszabadulását; ez például elérhető úgy, hogy (hidroxil-propil)-metil-cellulózt változó arányban alkalmazunk a kívánt felszabadulási profil biztosítására. A tablettákat továbbá adott esetben bélben oldódó bevonattal is elláthatjuk, s így biztosíthatjuk felszabadulásukat a gyomron kívüli bélszakaszokban.

A topikus (szájüregben végzett) alkalmazásra szánt készítmények – például gyógycukor – az aktív komponenseket ízesített alapanyagban tartalmazzák, általában szacharózzal és akácmézzgával vagy tragakantamézzgával együtt; vagy lehetnek olyan pasztillák, amelyek az aktív komponenst közömbös alapanyagban, például zselatinban és gliceriben vagy szacharózban és akácmézzgában tartalmazzák; lehetnek továbbá szájöblítő oldatok, amelyek az aktív komponenst megfelelő folyékony vivőanyagban tartalmazzák. A rektális (végbélen át történő) adagolásra szánt készítményeket megfelelő alapanyagot, például kakaóvaját vagy valamilyen szalicilatot tartalmazó alapanyaggal alakítjuk ki.

A topikus alkalmazást transzdermális, iontoforézisre alkalmas berendezéssel is végezhetjük.

A vaginális (hüvelyen át végzett) adagolásra szánt készítményeket pesszáriumok, tamponok, krémek, gélek, paszták, habok vagy permetkészítmények formájában alakíthatjuk ki, amelyek az aktív komponensen kívül az e szakterületen jól ismert vivőanyagokat tartalmazzák.

A parenterális adagolásra szánt készítmények vizes vagy nemvizes, izotóniás, steril injekciós oldatok, amelyek tartalmazhatnak antioxidánsokat, pufferanyagokat, bakteriosztatikus hatóanyagokat, valamint olyan oldható anyagokat, amelyek a készítményt a befogadó szervezet véréhez képest izotóniássá teszik; e készítmények lehetnek továbbá vizes vagy nemvizes, steril szuszpenziók, amelyek szuszpendáló- és tömörítőszereket tartalmazhatnak; továbbá lehetnek liposzómák vagy más, mikroméretű részecskéket tartalmazó rendszerek, amelyek a vegyületet célzottan eljuttatják a vér alkotórészeihez, vagy egy vagy több szervhez. A készítményeket kialakíthatjuk dóziségség vagy több dózist zárt tartóedényekben tartalmazó formában, például ampullák vagy fiolák alakjában; ezek liofilizált állapotban tárolhatók, és az alkalmazás időpontjában, közvetlenül a felhasználás előtt mindössze steril, folyékony vivőanyag, például injekciós célra alkalmas víz hozzáadását igénylik. Az azonnali felhasználásra szánt injekciós oldatok és szuszpenziók a fentebb leírt steril porokból, szemcsékből és tablettákból készíthetők.

Az előnyös, adagolási egység alakjába hozott készítmények a hatókomponensek napi dózísát vagy napi rész dózísát, vagy azok megfelelő törtrészt tartalmazzák.

Nyilvánvaló, hogy a konkrétan említett komponenseken kívül a találmány szerinti készítmények a szakterületen általánosan alkalmazott, más szereket is tartalmazhatnak a kérdéses készítmény típusa szerint, például az orális adagolásra alkalmazható készítmények to-

vábbi adalékanyagokként édesítő-, tömörítő- és egyéb szereket, például aromaanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti kombináció komponensei a szokásos módon állíthatók elő. A zidovudin például a 4 724 232 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint készíthető; ezt a közlést hivatkozásként foglaljuk leírásunkba. A zidovudin az Aldrich Chemical Co. cégtől is beszerezhető (Milwaukee, WI 53233, USA).

Az 1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozin például úgy állítható elő, hogy

a) egy adott esetben védőcsoporttal ellátott 5-fluor-citozin-származékot egy (IIIA) általános képletű 1,3-oxa-tiolán-származékkal reagáltatunk, ahol R_1 hidrogénatomot vagy hidroxil-védőcsoportot jelent, és L jelentése kilépő csoport; vagy

b) egy (IIIB) általános képletű vegyületet – amelyben R_1 jelentése a fentebb meghatározott, és R_1^a aminos-védőcsoportot jelent – a citozinyűrű 5-ös helyzetében fluoratom bevezetésére alkalmas fluorozószerrel reagáltatunk; vagy

c) egy (IIIC) általános képletű vegyületet – ahol R_1 jelentése a fentebb meghatározott – az uracilgyűrű 4-es helyzetében lévő oxocsoport aminocsoporttá alakítására alkalmas szerrel reagáltatunk, majd a még jelen lévő védőcsoportokat eltávolítjuk.

Az a) eljárás esetén hidroxil-védőcsoportként alkalmazhatók acilcsoportok, például acetilcsoport; aril jellegű acilcsoport (például benzoil- vagy szubsztituált benzoilcsoport); tritil- vagy metoxi-tritil-, benzil-, szubsztituált benzil-, trialkil-szilil-csoport [például (dimetil-terc-butil-szilil)-csoport] vagy difenil-metil-szilil-csoport. Az 5-fluor-citozin-vegyület továbbá adott esetben szililcsoporttal, például trimetil-szilil-csoporttal is védhető. Ezek a csoportok a szokásos módon távolíthatók el.

Az L kilépőcsoport a nukleozidok kémiájában jól ismert, tipikus csoport, például halogénatom, így klór- vagy brómatom; vagy alkoxics csoport, így metoxi- vagy etoxics csoport; vagy acil-, például acetyl- vagy benzoilcsoport.

Az a) eljárásban leírt reakciót szerves oldószerben (például 1,2-diklór-etánban vagy acetonitrilben), Lewis-sav – például ón(IV)-klorid vagy (trimetil-szilil)-triflát – jelenlétében valósíthatjuk meg.

A (IIIA) általános képletű vegyületek megfelelően védett (IV) általános képletű vegyületekből, azaz 2-hidroxiacetaldehid-származékokból kiindulva kaphatók – ahol R_1 jelentése a fentiekben meghatározott –, ahogyan a Can. J. Research 8, 129 (1933) közleményben, valamint a 382 526 számú európai szabadalmi leírásban közzétették. A (IV) általános képletű vegyületeket $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{OR})_2$ általános képletű merkaptacetálokkal – ahol R 1–4 szénatomos alkoxics csoportot jelent –, például $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ acetállal ismert módon reagáltatva [Chem. Ber. 85, 924–932 (1952)] kapjuk azokat a (IIIA) általános képletű vegyületeket, ahol L jelentése OR (alkoxics csoport), például metoxi- vagy etoxics csoport. Azok a (IIIA) általános képletű vegyületek, ahol L alkoxics csoportot jelent, más módon, a szénhidrátkémiában jól ismert módszerekkel is

átalakíthatók olyan (IIIA) általános képletű vegyületekké, amelyben L halogénatomot vagy acilcsoportot jelent.

A (IV) általános képletű vegyületek előállíthatók 5 1,2-O-izopropilidén-glicerinből az R_1 -csoport (például triszubsztituált szilil-, benzil- vagy tritilcsoport) bevezetésével, és az izopropilidén-csoport gyenge savval (például vizes hangyasavval vagy ecetsavval) vagy acetonitrilben cink-bromiddal végzett eltávolítása és 10 ezt követően az alkoholcsoport vizes perjodáttal történő oxidációja útján.

A b) eljárás kivitele során az 5-fluor-szubsztituens a technika állása szerint ismert módszerekkel vezethető be [J. M. Robins és munkatársai a következő helyen: 15 „Nukleinsavkémia”, 2. rész (angolul) szerkesztők: L. B. Townsend és R. S. Tipson, kiadó: J. Wiley and Sons, New York, 895–900. oldal (1978) és az ott felsorolt idézetek; valamint R. Duschinsky az idézett helyen, 1. rész 43–46. (1978) és az ott felsorolt idézetek]. 20 Fluorozószerként például trimetil-hipofluoritot használatuk fluor-triklór-metános közegben.

A c) eljárásban egy (IIIC) általános képletű vegyület előnyösen 1,2,4-triazollal, előnyösen (4-klór-fenil)-diklór-foszfát jelenlétében reagáltatva jutunk a megfelelő 4-(1,2,4-triazolil)-származékhoz, s ezt alakítjuk a kívánt 4-amino-vegyületté (citidinszármazékká), például 25 metanol alkalmazásával.

A (IIIB) és (IIIC) általános képletű kiinduló anyagok például egy megfelelő (adott esetben védőcsoportokkal ellátott) bázisnak egy (IIIA) általános képletű vegyülettel végbemenő reakciójával analóg módon állíthatók elő, mint ezt az a) eljárás esetére leírtuk. Az 5-fluor-uracil és 5-fluor-citozin az Aldrich Chemical Co. cégtől beszerezhető.

35 A (\pm)-cisz és (\pm)-transz izomer (I) képletű vegyületek elválasztása – például védőcsoporttal ellátott formában – szilikagélen kromatográfiás úton végezhető szerves oldószerkeverékekkel, így például etil-acetát és metanol, etil-acetát és hexán vagy diklór-metán és metanol keverékeivel. Ezt követően bármelyik védőcsoport 40 eltávolítható az adott csoport szempontjából megfelelő reagenssel.

Az (I) és (II) képletű komponensek észterei a szokásos módon állíthatók elő megfelelő észterezőszer, például savhalogenid vagy savanhidrid alkalmazásával. Az (I) és (II) képletű vegyületek és észterek megfelelő bázissal kezelve gyógyászati szempontból elfogadható sókká alakíthatók. Az (I) és (II) képletű komponensek észterei vagy azok sói hidrolízis útján az alapvegyületté alakíthatók.

50 Az (I) képletű vegyület gyógyászati szempontból elfogadható amidjai például úgy állíthatók elő, hogy az 5'-OH- és 4-NH₂-csoportok acilezésére alkalmas acilezőszert, például valamilyen savhalogenidet vagy savanhidridet alkalmazunk. Ezt követően az 5'-OH- és 4-NH₂-csoportokról bármelyik acilcsoport szelektíven eltávolítható. Ha például a diacilezett vegyületet savas körülmények között, például valamilyen Lewis-sav, így cink-bromid jelenlétében metanollal kezeljük, akkor a 4-es helyzetű aminocsoportról az acilcsoport leha-

sad, és a megfelelő 5'-OH észterét kapjuk; ha viszont a diacilezett vegyületet alkalikus körülmények között, például nátrium-metanollal reagáltatjuk, akkor az 5'-OH-hoz kötődő acilcsoport hasad le, és a megfelelő, 4-es helyzetben acil-amino-csoportot tartalmazó származékot kapjuk. Az acilcsoportok továbbá a kereskedelmi forgalomból beszerezhető észteráz- vagy lipázenzimek segítségével is szelektíven eltávolíthatók: például sertésmájából származó észterázal vagy hasnyálmirigylipázzal, vagy olyan eljárással, melyet az 5 071 983 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közöltek.

Az (I) képletű vegyület a szokásos módon, például a megfelelő bázissal kezelve alakítható gyógyászati szempontból alkalmas sóvá.

Az alább következő példák célja a találmány bemutatása, és nem tekinthetők a szabadalom oltalmi köre bármilyen korlátozásának. „Aktív komponens” (hatóanyag) a zidovudinnak a cisz-1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozinhoz viszonyított 1:25 molarányú keverékét jelenti.

1. példa

Tabletták előállítása

Az alábbi A, B és C készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a komponenseket povidonoldat hozzáadásával nedvesen granuláljuk, majd magnézium-sztearátot adunk az így kapott termékhez, és préseléssel állítjuk elő a tablettákat.

„A” készítmény	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Laktóz [a Brit Gyógyszerkönyv (B. P.) szerinti minőség]	210
Povidon B. P.	15
Nátrium-keményítő-glikolát	20
Magnézium-sztearát	5
összesen:	500

„B” készítmény	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Laktóz B. P.	150
Avicel PH 101	60
Povidon B. P.	15
Nátrium-keményítő-glikolát	20
Magnézium-sztearát	5
összesen:	500

„C” készítmény	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Laktóz B. P.	200
Keményítő	50
Povidon B. P.	5
Magnézium-sztearát	4
összesen:	359

Az alábbi „D” és „E” készítményeket a komponensek keverékének közvetlen préselésével állítjuk elő. Az „E” készítményben alkalmazott laktóz közvetlen sajtoláshoz alkalmas típusú („Zeparox”).

„D” készítmény	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Előzselatinizált keményítő NF15	150
összesen:	400

„E” készítmény	mg/tabletta
Hatóanyag	250
Laktóz B. P.	150
Avicel	100
összesen:	500

„F” készítmény (a hatóanyag szabályozott ütemű felszabadulására)

E készítményt úgy állítjuk elő, hogy a komponenseket povidonoldattal nedvesen granuláljuk, majd magnézium-sztearátot adunk az így kapott keverékhez, és tablettákká préseljük.

	mg/tabletta
Hatóanyag	500
(Hidroxi-propil)-metil-cellulóz (Methocel K4M Premium)	112
Laktóz B. P.	53
Povidon B. P.	28
Magnézium-sztearát	7
összesen:	700

A hatóanyag felszabadulása körülbelül 6–8 óra alatt meggyébe, és 12 óra elteltével teljessé válik.

2. példa

Kapszulázott készítmények előállítása

„A” készítmény

Kapszulázott készítményt úgy állítunk elő, hogy az 1. példa szerinti „D” készítmény komponenseit összekeverjük, és kétrészes keményszelatin-kapszulába töltjük. Hasonló módon állítjuk elő az alábbi „B” készítményt is.

„B” készítmény	mg/kapszula
Hatóanyag	250
Laktóz B. P.	143
Nátrium-keményítő-glikolát	25
Magnézium-sztearát	2
összesen:	420

„C” készítmény

	mg/kapszula
Hatóanyag	250
Macrogel 4000 B. P.	350
összesen:	600

A „C” kapszulázott készítményt úgy állítjuk elő, hogy a Macrogel 4000 B. P. anyagot megömlesztjük, a hatóanyagot az ömledékben diszpergáljuk, majd az ömledéket kétrészes keményszelatin-kapszulába töltjük.

„D” készítmény	mg/kapszula
Hatóanyag	250
Lecitin	100
Arachiszolaj	100
összesen:	450

A „D” készítmény kapszuláit úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a lecitin és arachiszolaj keverékében diszpergáljuk, és a diszperziót lágy, rugalmas zselatinkapszulákba töltjük.

„E” készítmény (a hatóanyag szabályozott ütemű felszabadítását biztosító kapszula)

Az alábbi, szabályozott ütemű felszabadulást biztosító, kapszulázott készítményt úgy állítjuk elő, hogy az (a), (b) és (c) komponenseket extruderberendezés segítségével extrudáljuk, majd az extrudált terméket szfero-

nizáljuk és szárítjuk. A szárított pelleteket a felszabadulást szabályozó (d) membránnal vonjuk be, és kétrészes, keményszelatin-kapszulákba töltjük.

	mg/kapszula
(a) Hatóanyag	250
(b) Mikrokristályos cellulóz	125
(c) Laktóz B. P.	125
(d) Etil-cellulóz	13
összesen:	513

3. példa

Injekciós készítmények előállítása

„A” készítmény

Hatóanyag	mg
0,1 M sósavoldat vagy 0,1 M nátrium-hidroxid-oldat, amennyi szükséges	4,0–7,0 pH eléréséhez

Steril víz, amennyi szükséges 10 ml-hez

A hatóanyagot a víz legnagyobb részében 35–40 °C hőmérsékleten oldjuk, és a pH értékét – szükség szerint – sósavoldattal vagy nátrium-hidroxid-oldattal 4,0 és 7,0 közé állítjuk. Ezt követően a szarzsot vízzel a fenti térfogatra töltjük, és steril, mikropórusos szűrőn 10 ml-es, steril, sárga színű, 1. típusú üvegampullákba szűrjük, steril zárral és kupakkal látjuk el.

„B” készítmény

Hatóanyag	125 mg
Steril, pirogénmentes, 7-es pH-értékű foszfát-puffer-oldat, amennyi szükséges	25 ml-hez

4. példa

Intramuszkuláris injekció előállítása

Hatóanyag	200 mg
Benzil-alkohol	0,10 g
Glycofurol 75	1,45 g

Injekciós célra alkalmas víz, amennyi szükséges 3,00 ml-hez

A hatóanyagot a glycofurolban oldjuk, az oldathoz hozzáadjuk a benzil-alkoholt és feloldjuk, majd 3 ml vizet adunk hozzá, s utána a keveréket steril, mikropórusos szűrőn szűrjük steril, 3 ml térfogatú, sárga, 1. típusú fiolákba (és zárjuk).

5. példa

Szirup előállítása

Hatóanyag	250 mg
Szorbitoldat	1,50 g
Glicerin	2,00 g
Nátrium-benzoát	0,005 g
Aromaanyag (barackízű, 17. 42.3169)	0,0125 ml
Tisztított víz, amennyi szükséges	5,00 ml-hez

A hatóanyagot a glicerin és a tisztított víz legnagyobb részének keverékében oldjuk, ehhez az oldathoz adjuk a nátrium-benzoát vizes oldatát, utána a szorbitoldatot, végül az aromaanyagot, majd az így kapott oldat térfogatát tisztított vízzel feltöltjük, és a keveréket alaposan összekeverjük.

6. példa

Végbélkúp előállítása

	mg/végbélkúp
Hatóanyag	250
5 Kemény zsír B. P. (Witepsol H15 – Dynamit Nobel)	1770
összesen:	2020

A Witepsol H15 ötödrészét gőzköpenyes tálban legfeljebb 45 °C hőmérsékleten megömlesztjük. A hatóanyagot 200 µm nyílású szitán megszitáljuk, keverés közben Silverson-féle vágófejjel felszerelt eszköz alkalmazásával, keverés közben a megömlesztett alapanyaghoz adjuk, és a keverést addig folytatjuk, amíg egyenletes diszperziót nem kapunk. Miközben a keverék hőmérsékletét 45 °C hőmérsékleten tartjuk, a megmaradt Witepsol H15 terméket a szuszpenzióhoz adjuk, és addig keverjük, amíg a keverék homogénné nem válik. Ekkor az egész szuszpenziót 250 µm szitanyílású acél-szitán vezetjük át, majd állandó keverés közben 40 °C-ra hagyjuk lehűlni. A 38–40 °C hőmérséklet elérésekor a keverék egyenként 2,02 g tömegét megfelelő 2 ml térfogatú műanyagformákba töltjük, majd a végbélkúpot szobahőmérsékletre hagyjuk lehűlni.

7. példa

Pesszárriumok előállítása

	mg/pesszárrium
Hatóanyag	250
Dextróz, hidratmentes	380
30 Burgonyakeményítő	363
Magnézium-sztearát	7
összesen:	1000

A fenti komponenseket közvetlenül összekeverjük, majd az így kapott elegy közvetlen préselésével pesszárriumokat állítunk elő.

8. példa

1-[2-(Hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozin előállítása

„A” módszer
(±)-cisz- és (±)-transz-2-(benzoil-oxi-metil)-5-(N⁴-acetyl-citozin-1-il)-1,3-oxi-tiolánt állítunk elő, és a (±)-cisz és (±)-transz izomereket a 382 526 számú európai szabadalmi leírásban közölt eljárással elválasztjuk. A (±)-cisz izomert kloroform és fluor-triklór-metán keverékében (trifluor-metil)-hipofluorittal fluorozzuk –78 °C hőmérsékleten, Robins és munkatársai módszere szerint [„Nukleinsavkémia” (Nucleic Acid Chemistry), 2. rész 895–990. oldal (1978)]. Az N⁴-acetyl és 2-benzoilcsoportokat metanolos közegben dimetil-aminnal eltávolítjuk, majd az így kapott (±)-cisz-1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozint elkülönítjük.

„B” módszer

55 A 382 526 számú európai szabadalmi leírás szerint (±)-cisz- és (±)-transz-2-(benzoil-oxi-metil)-5-(uracil-1-il)-1,3-oxa-tiolánt állítunk elő. A 2-hidroxi-csoport védőcsoportjának eltávolítása után – amelyet telített metanolos ammóniaoldattal végzünk – az izomereket szilikagélen elkülönítjük, eluálásra etil-acetát és meta-

nol elegyét alkalmazzuk (szintén a 382 526 számú európai szabadalmi leírás szerint). A (\pm)-cisz izomert piridinben szobahőmérsékleten ecetsavanhidriddel reagáltatva a 2-acetát-származékot kapjuk. Az oldószert vákuumban 30 °C alatti hőmérsékleten eltávolítjuk, a 2-acetátot kloroformban oldjuk, vizes bikarbonátoldattal mossuk, a szerves fázist szárítjuk, a kloroformot vákuumban eltávolítjuk. Az így kapott (\pm)-2-(acetil-oximetil)-5-(uracil-1-il)-1,3-oxa-tiolánt a fenti „A” módszerben leírt módon, Robins és munkatársai módszere szerint fluorozzuk. Az 5-fluor-uracil-bázist az 5-fluor-citozin-bázissá úgy alakítjuk át, hogy előbb előállítjuk a 4-(1,2,4-triazol-1-il)-származékot C. B. Reese eljárásával [J. Chem. Soc. Perkin I, 1171 (1984); valamint W. L. Sung: Nucleic Acids Res. 9, 6139 (1981)], 1,2,4-triazollal és 2 ekvivalens (4-klór-fenil)-diklór-foszfáttal száraz piridinben, környezeti hőmérsékleten. Ezen átalakulást követi egy reakció előzőleg 0 °C hőmérsékleten ammóniával telített metanollal, majd a 2-acetát hidrolízisével, s így (\pm)-cisz-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozint nyerünk.

Az antivirális hatás vizsgálata

A találmány szerinti kombinációk HIV elleni hatását HIV-vel fertőzött MT4 sejteken mértük [lásd D. R. Averett: J. Virol. Methods 23, 263–276 (1989)]. A sejteket az antivirális komponens(ek) hozzáadása előtt 1 órán át HIV hatásának tettük ki. A hatóanyagokat 2,5-szeres sorozathígításban vizsgáltuk. Ötnapos, 37 °C hőmérsékleten végzett inkubálás után meghatároztuk a sejt számot. A HIV-indukálta sejt károsító (citopátiás) hatást számítottuk, a szinergikus hatást FIC-görbék készítésével határoztuk meg [lásd Elion és munkatársai: J. Biol. Chem. 208, 477 (1954)].

A zidovudin és a cisz-1-(2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il)-5-fluor-citozin frakcionális gátló koncentrációit (FIC) Elion és munkatársai közlése szerint számítottuk ki (lásd a fenti idézetet), eredményeinket az 1. táblázatban mutatjuk be.

Az eredmények olyan grafikonnal ábrázolhatók, amellyel igazolható, hogy a zidovudin és cisz-1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozin kombináció hatása erősen szinergikus.

1. táblázat

A frakcionális gátlóhatás kiszámítása
Koncentráció (FIC)

70%-os gátlás

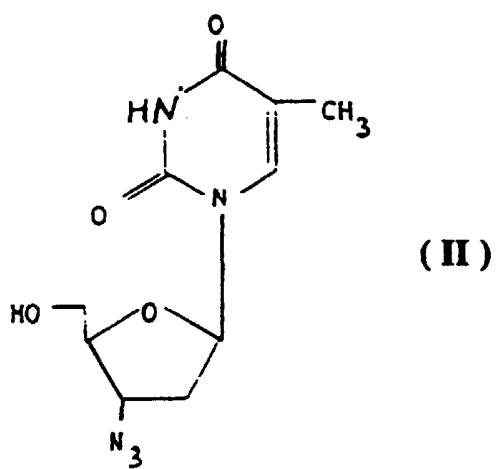
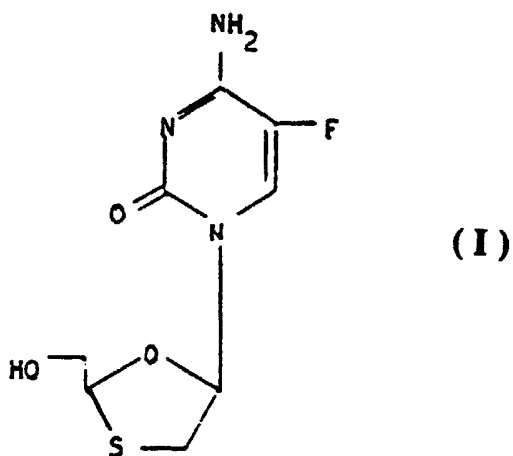
Zidovudin (μ M)	(I) képletű* vegyület (μ M)	FIC Zidovudin	FIC (I) képletű vegyület
0,004	2,5	0,018	0,48
0,01	2,0	0,045	0,38
0,0256	1,6	0,12	0,31

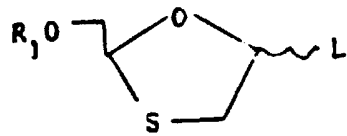
Zidovudin (μ M)	(I) képletű* vegyület (μ M)	FIC Zidovudin	FIC (I) képletű vegyület
0,06	1,4	0,27	0,26
0,22	–		
–	5,2		

* Az (I) képletű vegyület kémiailag cisz-1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozin

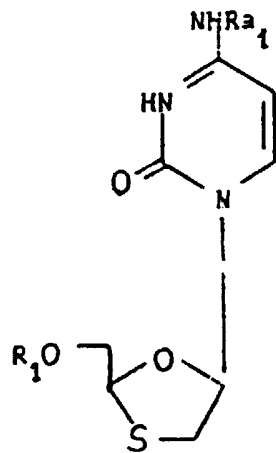
SHABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Antivirális hatású, HIV elleni szinergikus gyógyászati kombináció, amely
 - (a) komponensként 1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozint vagy annak fiziológiai szempontból funkcionális származékát, és
 - (b) komponensként 3'-azido-3'-dezoxi-timidint vagy annak fiziológiai szempontból funkcionális származékát tartalmazza, és a kombinációban az (a) és (b) komponensek szinergikus HIV elleni hatást biztosító arányban vannak jelen.
2. Az 1. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, amely (a) komponensként cisz-1-[2-(hidroxi-metil)-1,3-oxa-tiolán-5-il]-5-fluor-citozint és (b) komponensként 3'-azido-3'-dezoxi-timidint tartalmaz.
3. Az 1. vagy a 2. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, amely az (a) komponens a (b) komponenshez viszonyítva (600:1)–(1:1) molarányban tartalmazza.
4. A 3. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, amely az (a) komponens a (b) komponenshez viszonyítva (250:1)–(10:1) molarányban tartalmazza.
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati kombináció, humán terápiában való használatra.
6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati kombináció, humán immunhiányvírus (HIV) által előidézett fertőzések kezelésére vagy megelőzésére.
7. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati kombináció humán immunhiányvírus okozta fertőzések kezelésében vagy megelőzésében alkalmazható gyógyszer előállítására.
8. Eljárás az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati kombináció előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a kombináció (a) és (b) komponensét egyesítjük a szinergikus, antivirális hatás biztosítására.
9. Antivirális hatású gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati kombinációt egy vagy több, gyógyászati szempontból elfogadható vivő- és hígítószerezrel és/vagy segédanyagokkal összekeverve tartalmazza.
10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely tabletta vagy kapszula alakjában van.

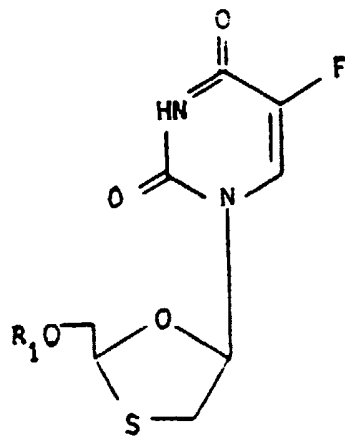




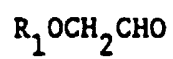
(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)



(IV)