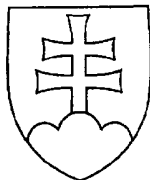


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285601

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/185
A61P 37/00

- (21) Číslo prihlášky: **576-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **29. 10. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 4. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **198 53 487.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 11. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **03/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **22. 3. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP99/08215**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/30622**

(73) Majiteľ: **FUMAPHARM AG, Luzern, CH;**

(72) Pôvodca: **Joshi Rajendra K., Zürich, CH;**
Strebel Hans-Peter, Muri, CH;

(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie jedného alebo viacerých dialkylfumarátov na výrobu farmaceutického prípravku a farmaceutický prípravok**

(57) Anotácia:
Použitie dialkylfumarátov na prípravu farmaceutických prípravkov vo forme mikrotabliet alebo peliet na použitie v transplantáčnej medicíne alebo na liečenie autoimunitných porúch. Dialkylfumaráty sa môžu použiť v kombinácii s prípravkami používanými v transplantáčnej medicíne a imunosupresívami, hlavne s cyklosporínmi.

SK 285601 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka použitia dialkylfumarátov na prípravu farmaceutických prípravkov na použitie pri transplantácii medicíny alebo pri liečení chorôb autoimunity a ďalej sa vynález týka prípravkov vo forme mikrotablét alebo mikropeliet obsahujúcich dialkylfumaráty.

Doterajší stav techniky

Z týchto dôvodov sa na jednej strane vynález týka hlavne použitia dialkylfumarátov na prípravu farmaceutických prípravkov na liečenie, znižovanie alebo potlačenie odmietavých reakcií príjemcu na transplantát, t. j. reakcií *hostiteľ - verzus - štep* alebo odmietnutie *hostiteľa* transplantátom, t. j. reakcií *štep - verzus - hostiteľ*. Na druhej strane sa tento vynález týka použitia dialkylfumarátov na prípravu farmaceutických prípravkov na liečenie chorôb porúch autoimunity, ako je polyartritída, roztrúsená skleróza, diabetes v detstvom veku, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systémický *Lupus erythematosus* (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia a chronická aktívna (= lupoidná) hepatitída.

Tak odmietnutie štepu, ako i poruchy autoimunity sú založené na nežiaducich reakciách na látku alebo na disregulácii autoimunitného systému. Cytokíny, ako sú interleukíny alebo faktor nádorové nekrózy α („tumor necrosis factor α “, (TNF- α)), sú podstatnými sprostredkovateľmi ovplyvňovania imunitného systému. Všeobecne, oboje sa lieči podávaním imunosupresívnych látok, ako je cyklosporín.

Vo všeobecnom zmysle možno povedať, že porucha alebo choroba autoimunity sa dá definovať ako zlyhanie tolerance na endogénne látky alebo na antigény. Pravidlom je, že táto tolerancia sa dá udržať iba vtedy, ak antigény stále prichádzajú do kontaktu s imunologickými bunkami. Pokiaľ sa táto tolerancia stratí, tvoria sa autoprotilátky, t. j. dochádza k humorálnej imunitnej reakcii na protiendogénne tkanivo. Exaktná podstata pôsobenia TNF- α nie je celkom známa.

Transplantáty môžu byť tkanivové alebo orgánové, t. j. môže ísť o prenos tkanív, ako sú tkanivá rohovky, kože, kostí (kostných úlomkov), ciev alebo zväzkov, orgánov ako sú obličky, srdce, pečeň, pľúca, pankreas alebo semenníky alebo jednotlivých buniek ako sú bunky Langerhansových ostrovčekov, α -bunky a pečeňové bunky, pričom najčastejšie ide o transplantáciu obličiek ako transplantovaných orgánov.

Podľa stupňa príbuznosti medzi darcom a príjemcom rozlišujeme autotransplantáciu (prenos inej časti tela tomu istému jedincovi), izo-transplantáciu (prenos inému, geneticky identickému jedincovi) a alogénnu transplantáciu (prenos inému jedincovi toho istého druhu). V závislosti od miesta pôvodu a transplantácie ďalej rozlišujeme homotopické transplantácie (prenos na rovnaké miesto) a heterotopické transplantácie (prenos na iné miesto). Uvedené transplantácie majú v modernej medicíne významnú úlohu.

Hlavným problémom pri transplantácii je odmietnutie štepu po transplantácii tkaniva, orgánu alebo bunky imunologickými obrannými reakciami príjemcu. Takéto odmietnutie štepu sa tiež nazýva reakcia *hostiteľ - verzus - štep*. Imunologická obranná reakcia organizmu proti heteroproteínu má často za následok odmietnutie alebo rozpustenie štepov. Pri reakciách *hostiteľ - verzus - štep* sa môžu rozlišovať rôzne štádiá. Podľa odlišnosti medzi darcom a príjemcom prebieha táto reakcia rôznymi rýchlosťami, takže

hovoríme o akútnej, subakútnej alebo chronickej reakcii. Akútne odmietnutie je sprevádzané reverzibilnou stratou implantátu (nekrotizáciou), čo je dôsledkom artritídy alebo arteriôzy v priebehu 48 hodín a nemôže sa ovplyvniť podávaním účinných látok. Subakútne odmietnutie sa prejavuje ako kríza odmietnutia od 12. dňa do 4. mesiaca s reverzibilnou funkčnou poruchou ako dôsledkom vaskulopatie transplantátu. Nakoniec, strata funkcie transplantátu ako dôsledok vaskulárnych zmien, ako je obliterácia artériopatie, ktoré prebiehajú počas týždňov alebo rokov a prakticky sa nemôžu ovplyvniť účinnými látkami, sa nazýva chronickým odmietnutím.

Naopak, odmietnutie transplantátu proti príjemcovi, tzv. odmietnutie *štep - verzus - hostiteľ*, sa prejaví, pokiaľ sa transplantuje imunokompetentné tkanivo, t. j. primárne pri transplantácii kostnej drene. Opäť možno uviesť, že závažnosť reakcie sa stupňuje a je v podstate podobná komplikáciám, plynúcim z reakcií *hostiteľ - verzus - štep*, len sa prejavuje artériopatia a nekrózy.

Aby sa takýmto reakciám, ktoré majú za následok odmietnutie, zabránilo, t. j. aby sa predišlo reakciám, keď sa odmieta štep *hostiteľom* (*hostiteľ - verzus - štep*) a reakciám, keď je *hostiteľ* odmietaný štepom (*štep - verzus - hostiteľ*), sa vykonáva pri transplantácii medicíny imunosupresia, t. j. zmierenie normálnej imunitnej reakcie. Na tento účel sa často kombinujú antilymfatické séra s kortikosteroidmi a tzv. antimetabolitmi, napr. analógmi purínu, ako je 6-merkaptopurín a tioguanidín, ktoré ovplyvňujú syntézu nukleových kyselín a proteínov, a tým bránia deleniu buniek a proliferácii. Toto vedie k zníženiu produkcie protilátok a k zmierneniu bunkovej imunitnej odpovede. Imunosupresíva, používané na terapiu, sú látky, ktoré znižujú alebo zmiernujú imunitnú reakciu v organizme buď špecificky alebo nešpecificky. Nešpecifické imunosupresíva sú cytostatiká, ako sú napr. alkylačné činidlá alebo antimetabolity.

Okrem toho sú známe aktívne prísady, ktoré spôsobujú aspoň čiastočnú špecifickú imunosupresiu, ako sú kortikosteroidy, antiséra, protilátky FK-506, takrolimus, mykofenolát-mofetil a primárne cyklosporíny, ako je cyklosporín A. Ako výsledok použitia moderných imunosupresív, ktorých najdôležitejšími predstaviteľmi sú cyklosporíny, hlavne cyklosporín A, bolo možné zlepšiť výsledky transplantácie dosť badateľne, čo sa podarilo v niekoľkých posledných rokoch. V súčasnosti je pomer prežitia po jednom roku asi 60 % pri transplantáciách pečene, asi 80 % pri transplantáciách srdca a cez 90 % pri transplantáciách obličiek.

Poruchy autoimunity, pri ktorých endogénny imunitný systém atakuje endogénne orgány, tkanivá a bunky, sú porovnateľné s odmietavými reakciami *štep - verzus - hostiteľ*. Existujú tiež nežiaduce reakcie imunitného systému, ktoré sa dajú liečiť pomocou imunosupresív.

Nebezpečenstvo pri použití imunosupresív spočíva v zmenšení obranyschopnosti tela, ktoré potom horšie odoláva infekčným chorobám a zvýšené riziko zhubných chorôb. Z tohto dôvodu je predmetom vynálezu poskytnúť farmaceutický prípravok, ktorý by sa mal používať v transplantácii medicíny, ktorý by sa mohol použiť na liečenie, hlavne na zníženie, zmiernenie a/alebo odstránenie odmietavých reakcií *hostiteľ - verzus - štep* a *štep - verzus - hostiteľ*, ale nemal by uvedenú nevýhodu.

Ďalším cieľom vynálezu je poskytnúť farmaceutický prípravok, ktorý by sa dal používať pri liečení autoimunitných chorôb, hlavne polyartritídy, roztrúsenej sklerózy, detskej cukrovky, Hashimotovej tyroiditídy, Graveho choroby, systémického *Lupus erythematosus* (SLE), Sjogrenovho syndrómu, zhubnej anémie a chronicky aktívnej (= lupoidnej) hepatitídy, bez nevýhod imunosupresie.

Podstata vynálezu

Uvedené ciele sa podľa vynálezu dosahujú použitím jedného alebo viacerých dialkylfumarátov na prípravu farmaceutických prípravkov na liečenie reakcií hostiteľ - verzus - štep a štep - verzus - hostiteľ a autoimunitných chorôb, predovšetkým vo forme mikrotabliet a mikropeliet obsahujúcich tieto dialkylfumaráty. Jednotlivé znaky a súčasti vynálezu sú podrobne popísané ďalej. Prípravky podľa vynálezu neobsahujú žiadne voľné fumárové kyseliny samotné.

Je známe, že farmaceutické prípravky, ktoré podliehajú po podaní biologickej degradácii, vstupujú do cyklu kyseliny citrónovej alebo sú súčasťou jeho jadra, zvyšujúceho jeho terapeutickú hodnotu - hlavne ak sú podávané vo vysokých dávkach - zmierňujú príznaky alebo celkom uzdravujú pacienta, ale pôsobia kryptogeneticky.

Tak napríklad kyselina fumárová inhibuje rast Ehrlichovho nádoru u myši, znižuje toxický vplyv mitomycínu C a aflatoxínu a preukazuje antipsoriatickú a antimikrobiálnu účinnosť. Pokiaľ sa podala parenterálne, transdermálne a hlavne perorálne, došlo vždy k pripojeniu vysokých dávok kyseliny fumárovej alebo jej derivátov, známych ako dihydroxyfumárová kyselina, fumaramid a fumaronitril, ktoré majú takéto nepriateľné závažné vedľajšie účinky a vysokú toxicitu.

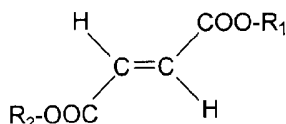
Prekvapujúco, výskum vykonávaný prihlasovateľom ukázal, že metylhydrogenfumarát a metabolit dimetylfumarátu zo začiatku zvyšujú sekréciu endotoxínom stimulovaného TNF- α v ľudských jednojadrových bunkách periférnej krvi (ďalej tiež „PBMC“ bunky z „periphäre blood mononuclear cells“) a v izolovaných monocytoch. Okrem toho bol prihlasovateľ schopný preukázať, že kyselina fumárová má vplyv na hematoglutináciu *in vitro* aj *in vivo*, čo je porovnateľné s podobným účinkom cyklosporínu.

Prekvapujúco sa teraz zistilo, že dialkylfumaráty sú výhodné na prípravu farmaceutických prostriedkov na použitie pri transplantácii medicíny a na terapiu chorôb autoimunity. Je to tým, že prostriedky obsahujúce tieto dialkylfumaráty prekvapujúco dovoľujú pozitívnu moduláciu imunitného systému pri reakciách hostiteľ - verzus - štep, štep - verzus - hostiteľ a pri iných chorobách autoimunity.

Európska patentová prihláška 0 188 749 už opisuje deriváty kyseliny fumárovej a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, na liečenie psoriázy. Farmaceutické prostriedky na liečenie psoriázy obsahujú zmes kyseliny fumárovej a iných derivátov kyseliny fumárovej, ktoré sú známe z DE-A-25 30 372. V týchto liekoch je obsah voľnej kyseliny fumárovej obligatórny.

DE-A-26 21 214 opisuje liečivá, obsahujúce monoetyléster kyseliny fumárovej a jej minerálne soli ako aktívne zložky prípravku na liečenie psoriázy. Publikácia „Hautarzt (Dermatologist) (1987) 279 - 285“ diskutuje o použití monoetylésteru kyseliny fumárovej vo forme solí. Farmaceutické prípravky, obsahujúce zmes solí monoalkylesteru kyseliny fumárovej a diesteru kyseliny fumárovej na liečenie psoriázy, psoriatickej artritídy, neurodermatitídy a enteritis regionalis Crohn sú známe z EP 0 312 697 B1.

V špeciálnom prípade sa ciele vynálezu dosahujú použitím jedného alebo viacerých dialkylfumarátov vzorca:



kde R₁ a R₂, ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, nezávisle predstavujú lineárny, rozvetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený C₁₋₂₀ alkylový radikál, ktorý môže byť prípadne substituovaný halogénom (Cl, F, I, Br), hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, nitro alebo kyano na prípravu farmaceutických prípravkov na použitie pri transplantácii medicíny alebo na terapiu autoimunitných chorôb.

Radikály C₁₋₂₀ alkyl, výhodne C₁₋₈ alkylové radikály, najvýhodnejšie C₁₋₅ alkyl radikály, sú napríklad metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek-butyl, terc-butyl, pentyl, cyklopentyl, 2-etylhexyl, hexyl, cyklohexyl, heptyl, cykloheptyl, oktyl, vinyl, alyl, 2-hydroxyetyl, 2- alebo 3-hydroxypropyl, 2-metoxyetyl, metoxymetyl alebo 2- alebo 3-metoxypopyl. Výhodne aspoň jeden z radikálov R₁ alebo R₂ je C₁₋₅ alkyl, hlavne metyl alebo etyl. Výhodnejšie sú R₁ a R₂ rovnaké alebo rôzne C₁₋₅ alkylové radikály ako je metyl, etyl, n-propyl alebo terc-butyl, metyl a etyl, ktoré sú hlavne výhodné. Najvýhodnejšie sú R₁ a R₂ rovnaké a znamenajú metyl alebo etyl. Hlavne výhodné sú dimetylfumarát, metyletylfumarát a dietylfumarát.

Dialkylfumaráty, ktoré sa majú používať podľa vynálezu, sa pripravujú postupmi známymi v odbore (pozri napr. EP 0 312 697).

Výhodne sa aktívne prísady používajú na prípravu orálnych preparátov vo forme tabliet, mikrotabliet, peliet alebo granulátov, prípadne ako tobolky alebo vrecká. Preparáty vo forme mikrotabliet alebo peliet, prípadne plnené v tobolkách alebo vreckách, sú výhodné a sú tiež súčasťou podstaty tohto vynálezu. Orálne prípravky sa môžu dodávať s povlakom, ktorý sa rozpustí až v čreve. Tobolky môžu byť mäkké alebo tvrdé želatínové tobolky.

Dialkylfumaráty, používané podľa tohto vynálezu, sa môžu použiť samotné alebo ako zmes viacerých zlúčenín, prípadne v kombinácii s bežnými nosičmi a excipientmi. Množstvo, ktoré sa má použiť, sa spája takým spôsobom, aby prípravky, ktoré sa získavajú, obsahovali aktívnu zložku množstva, zodpovedajúceho 10 až 300 mg kyseliny fumárovej.

Výhodné prípravky podľa vynálezu obsahujú celkové množstvo 10 až 300 mg dimetylfumarátu a/alebo dietylfumarátu.

Podľa výhodného vyhotovenia je veľkosť alebo stredný priemer peliet alebo mikrotabliet v rozmedzí od 300 do 2 000 μm , hlavne v rozmedzí 500 až 1 000 μm .

Okrem reakcií štep - verzus - hostiteľ (pozri hore) sa môžu liečiť nasledujúce poruchy autoimunity: polyartritída, roztrúsená skleróza, reakcia štep - verzus - hostiteľ, detská cukrovka, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systémický Lupus erythematosus (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia a chronická aktívna (lupoidná) hepatitída. Autoimunitné choroby v širokom zmysle tiež zahŕňujú psoriázu, psoriatickú artritídu, neurodermatitídu a enteritis regionalis Crohn.

Okrem prípravku na perorálne podávanie vo forme mikropeliet, mikrotabliet, toboliek (ako sú tobolky z pevnej a tvrdej želatíny), citovaných granulátov a tabliet sú vhodnými farmaceutickými prípravkami tiež prípravky na kútané a transdermálne podávanie vo forme masť, náplastí, tekutých krémov alebo kúpacích prípravkov a na parenterálne podávanie vo forme vodných mikrod disperzií, emulzií olej vo vode alebo olejovitých roztokov na rektálne podávanie supozitórií alebo mikroklystírov. Farmaceutické prípravky vo forme mikrotabliet alebo mikropeliet sú výhodné na terapiu všetkých autoimunitných chorôb, ktoré sú uvedené vrátane psoriázy, psoriatickej artritídy, neurodermatitídy a enteritis regionalis Crohn a sú tiež súčasťou podstaty tohto vynálezu.

Liečenie pomocou prípravkov podľa vynálezu na báze dialkylfumarátov sa môže tiež vykonávať v kombinácii s jedným alebo viacerými prípravkami v zhode s terapiou tromba látkami, ktorá sa zvyčajne používa pri transplantáciách orgánov alebo s cyklosporínom A samotným. Na tento účel môžu prípravky, ktoré sa podávajú, obsahovať kombináciu účinných zložiek v známych dávkach alebo množstvách. Podľa toho potom môže terapia pozostávať z kombinácie paralelných podávaných separátnych prípravkov, pričom sa môže postupovať rovnakými alebo rôznymi metódami podávania. Prípadne, pokiaľ sa dávka účinnej látky podľa vynálezu podáva v kombinácii alebo s použitím prípravnej látky, ktorá sa pridáva navyše k dávke derivátu kyseliny fumárovej podľa vynálezu, sa môže dávka výhodne znížiť.

V inom uskutočnení sa alternuje terapia látkou s imunosupresívnym účinkom, ako je cyklosporín v určitom poradí, s aplikáciou uvedeného dialkylfumarátu. To znamená, že aplikácia derivátov kyseliny fumárovej, ako je definovaná, počas jedného alebo viacerých týždňov môže nasledovať po cyklosporínovej terapii, ktorá môže trvať jeden alebo viacero týždňov. To umožňuje znížiť dávkovanie cyklosporínu A, čo má výsledne za následok výrazné zníženie stupňa vedľajších účinkov pri dlhodobej terapii.

Podávaním dialkylfumarátov vo forme mikrotabliet, ktoré sú výhodné, sa môžu vedľajšie účinky a dráždenie zažívacieho traktu, ktoré už sú znížené pri použití bežných tabliet, ktoré sa podávajú, ale ešte sa v malom množstve pozorujú, znížiť použitím derivátov a solí kyseliny fumárovej.

Dá sa predpokladať, že pri podávaní bežných tabliet sa tabletové prísady uvoľňujú v čreve v koncentrácii, ktorá je príliš vysoká, čo spôsobuje lokálne dráždenie črevnej sliznicovej membrány. Toto lokálne dráždenie má za následok rýchle uvoľnenie veľmi vysokých koncentrácií TNF- α , ktoré môžu byť zodpovedné za zažívacie ťažkosti, ako za vedľajšie účinky. V prípade aplikácie entericky potiahnutých mikrotabliet v tobolkách možno na druhej strane dosiahnuť veľmi nízke lokálne koncentrácie účinných zložiek v črevných epitelových bunkách. Mikrotablety sa postupne uvoľnia v žalúdku a pokračujú do tenkého čreva peristaltickými pohybmi, takže distribúcia účinných zložiek sa tým zlepši. To znamená, že entericky potiahnuté mikrotablety v rovnakých dávkach sú distribuované už v žalúdku a prejdú do čreva v množstvách, ktoré uvoľňujú účinné zložky v menších množstvách. Tým sa dá odstrániť lokálne dráždenie buniek črevného epitelu a uvoľňovanie TNF- α . Dá sa predpokladať, že toto má za následok zlepšenie tolerancie mikrotabliet v zažívacom trakte v porovnaní s bežnými tabletami.

Okrem toho sa resorpcia zlepši, pretože dialkylfumaráty, ktoré sa majú používať podľa vynálezu, nie sú aktívnou príсадou samotnou, ale tzv. prodrugom, ktorá sa musí na aktívnu látku premeniť až v tele pacienta.

Na účely ilustrácie použitia podľa vynálezu sú ďalej uvedené rôzne príklady prípravy výhodných látok.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady výroby

V podstate sa dajú pripraviť orálne prípravky podľa vynálezu vo forme tabliet alebo mikrotabliet klasickými tabletovacími postupmi. Namiesto takýchto klasických tabletovacích postupov sa dajú použiť na prípravu tabliet iné metódy, ako je priame tabletovanie a spôsoby prípravy pev-

ných disperzií, ktoré sa vykonávajú s použitím tavenia a ďalej tiež s použitím metódy rozprašovacieho sušenia.

Tablety môžu byť vybavené enterickým povlakom. Enterický povlak sa môže aplikovať v klasickej poťahovacej panvici alebo sa môže nastrekovať na tabletu alebo sa môže aplikovať vo fluidnom lôžku, v špeciálnom zariadení. Tableta sa môže tiež vybaviť povlakom filmu.

Príklad 1

Príprava entericky potiahnutých mikrotabliet v tobolkách, obsahujúcich 120,0 mg dimetylfumarátu, čo zodpovedá 96 mg kyseliny fumárovej

S použitím nutných ochranných prostriedkov (dýchacia maska, rukavice, ochranné návky atď.) sa rozdrví 12,000 kg dimetylfumarátu, premieša sa a homogenizuje sa sitom 800. Potom sa pripraví zmes excipientov, ktorá je nasledujúca: 17,50 kg derivátu škrobu (STA-RX[®] 1500), 0,30 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel[®] PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon[®] 120), 4,00 kg Primogelu[®], 0,25 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil[®]). Aktívna zložka sa pridáva do celej práškovej zmesi, potom sa zmes mieša, homogenizuje sa na sito 200, spracuje sa bežným spôsobom s prísadou 2 % vodného roztoku polyvidónpyrolidónu (Kollidon[®] K25), aby sa získal granulát spojiva a potom sa mieša v suchom stave vonkajšou fázou. Uvedená vonkajšia fáza pozostáva z 0,50 kg stearátu horečnatého a 1,50 kg mastenca.

Potom sa prášková zmes zlisuje v bežnom zariadení, čím sa získajú konvexné tablety, ktoré majú hmotnosť 10,0 mg a priemer 2,0 mm.

Kvôli dosiahnutiu odolnosti proti žalúdočnej kyseline sa rozpustí roztok 2,250 kg ftalátu hydroxypropylmetylc-elulózy (HPMCP, Pharmacoat[®] HP 50) v dieloch v zmesi nasledujúcich rozpúšťadiel: 13,00 l acetónu, 13,50 l etanolu (94 % hmotn., denaturovaný 2 % ketón) a 1,50 l demineralizovanej vody. Ako zmäčkovadlo sa použije ricínový olej (0,240 kg), ktorý sa pridáva, aby sa skončilo rozpúšťanie a aplikuje sa po častiach na jadrá tabliet bežným spôsobom.

Po skončení sušenia sa vo forme filmu v rovnakom zariadení aplikuje suspenzia s nasledujúcim zložením: 0,340 kg mastenca, 0,400 kg oxidu titáňového Cronus RN 56, 0,342 kg farbeného roztoku L-Rot-lack 86837, 4,800 kg Eudragit E 12,5 % a 0,120 kg polyetylén glykolu 6000, pH 11 XI v roztoku zmesi s nasledujúcim zložením: 8,170 kg 2-propanolu, 0,200 kg demineralizovanej vody a 0,600 kg glycerintriacetátu (Triacetin).

Potom sa tieto entericky potiahnuté mikrotablety plnia do tobolek z tvrdej želatíny pri hmotnosti netto 400 mg a uzatvoria sa.

Príklad 2

Príprava entericky potiahnutých mikrotabliet v tobolkách, obsahujúcich 120,0 mg dimetylfumarátu, čo zodpovedá 96 mg kyseliny fumárovej

12,000 kg dimetylfumarátu sa rozomelie a homogenizuje ako v predchádzajúcom prípade. Potom sa pripraví zmes excipientov s nasledujúcim zložením: 23,20 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel[®] PH 200), 3,00 kg sodnej soli kroskarmelózy (AC-Di-SOL-SD-711), 2,50 kg mastenca, 0,10 kg bezvodého oxidu kremičitého (Aerosil[®]) a 1,00 kg stearátu horečnatého. Účinná zložka sa potom pridá do celého objemu práškovej zmesi a mieša sa k homogenizácii. Potom sa metódou priameho tabletovania prášková zmes zlisuje do konvexných tabliet, ktoré majú celkovú hmotnosť 10,0 mg a priemer 2,00 mm.

Potom sa pripraví roztok 0,94 kg Eudragit[®] L v izopropanole, ktorý ďalej obsahuje 0,07 kg dibutylftalátu. Tento roztok sa rozprašuje a nastrekuje na tabletové jadrá.

Potom sa pripraví disperzia 17,32 kg Eudragit[®] L D-55 a zmes 2,80 kg mikronizovaného masťenca, 2,00 kg Macrogolu 6000 a 0,07 kg dimetikonu vo vode a opäť sa nastrieka na jadrá.

Ako ďalšie sa entericky potiahnuté mikrotablety plnia do tvrdých želatínových toboliek, pričom netto hmotnosť je 650 mg a uzatvoria sa.

Príklad 3

Príprava mikropeliet v tobolkách obsahujúcich 50,0 mg dimetylfumarátu, ktoré zodpovedajú 40 mg kyseliny fumárovej

5,000 kg dimetylfumarátu sa rozomelie a homogenizuje sa ako v predchádzajúcom prípade. Ďalej sa pripraví 2 l 20 % (hmotn./obj.) polyvinylpyrolidónu rozpusteného v ctanole (Kollidon K-30). 7,250 kg nepotiahnutých peliet sa potom potahuje časťou roztoku Kollidonu K-30 kým sa stane mierne vlhkým. Potom sa pridá aktívna látka v podieloch, až sú pelety suché. Tento postup zvlhčovania/sušenia pokračuje, kým sa nepridá všetka aktívna látka. Potom sa pelety točia, kým nie sú úplne suché.

Na to sa pelety plnia do toboliek z tvrdej želatíny (126,5 mg peleta/tobolka).

Príklad 4

Príprava entericky potiahnutých toboliek, obsahujúcich 110,0 mg dimetylfumarátu, čo zodpovedá 88 mg kyseliny fumárovej

11,000 kg dimetylfumarátu sa intenzívne mieša v zmesi, ktorá pozostáva zo 14,000 kg škrobu, 5,65 kg laktózy, 2,00 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel[®]), 1,00 kg polyvinylpyrolidónu (Kollidon[®] 25) a 2,443 kg Primogelu[®] a pri dodržaní nevyhnutných bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranné návrky) sa homogenizuje na jemnosť sita 800.

Použitím 2 % vodného roztoku polyvinylpyrolidónu (Kollidon[®] K25) sa celá prášková zmes spracuje na spojivový granulát bežným spôsobom a mieša sa s vonkajšou fázou za sucha. Uvedená vonkajšia fáza pozostáva z 0,350 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil[®]), 0,500 kg stearátu horečnatého a 1,500 kg masťenca. Homogénna zmes sa plní do vhodných toboliek v množstvách po 400 mg a tieto tobolky sa potom vybavujú enterickým povlakom, ktorý pozostáva z hydroxypropylmetylsteáratu celulózy a ricínového oleja a zmäkčovadla, pričom sa postupuje bežným spôsobom. Namiesto použitia toboliek z tvrdej želatíny sa môže produkt tiež plniť do vhodných entericky potiahnutých toboliek, pozostávajúcich zo zmesi acetátu ftalátu celulózy (CAP) a hydroxypropylmetylftalátu celulózy (HPMCP).

V porovnaní s látkami podľa doterajšieho stavu techniky ako je cyklosporín, ktorý môže spôsobovať závažné poruchy obličiek alebo choroby lymfoproliferatívneho systému, je terapia derivátmi kyseliny fumárovej uvedených podľa vynálezu pri indikáciách len vzácné sprevádzaná závažnými vedľajšími účinkami.

Medzi iným je potrebné uviesť, že imunosupresívny účinok cyklosporínu je spôsobený inhibíciou tvorby buniek Th1. Ako preukázal prihlasovateľ pri experimentoch *in vitro*, fumaráty spôsobujú posun cytokínového typu Th1 na cytokínový typ Th2.

Hlavne z hľadiska toho, že dlhodobá terapia a prevencia, ktoré sú vždy nutné pri reakciách štep - versus - hosťiteľ - versus - štep alebo iných poruchách autoimunity, ako je roztrúsená skleróza, je neočakávaný účinok pri použití látok podľa vynálezu maximálne zaujímavý. Pri kombináčnej terapii cyklosporínu s derivátmi kyseliny fumárovej môžu byť toxické vedľajšie účinky predchádzajú-

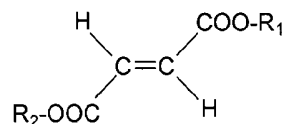
cich uvedených zlúčenín nečakane znížené vo veľmi výraznom stupni. Ďalej, použitie zlúčenín podľa vynálezu je tiež preukázateľné pri náhrade kortikosteroidovej terapie pri poruchách autoimunity, o ktorej je známe, že je sprevádzaná závažnými vedľajšími účinkami.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie jedného alebo viacerých dialkylfumarátov na prípravu farmaceutického prípravku na liečenie reakcií hosťiteľ - versus - štep alebo reakcií štep - versus - hosťiteľ pri transplantácii orgánu alebo bunky.

2. Použitie jedného alebo viacerých dialkylfumarátov na prípravu farmaceutického prípravku na liečenie chorôb autoimunity, vybraných zo skupiny, do ktorej patrí detská cukrovka, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systémický Lupus erythematoses (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia a chronická aktívna (lupoidná) hepatitída.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2 jedného alebo viacerých dialkylfumarátov vzorca:



kde R₁ a R₂, ktoré môžu byť rovnaké alebo rôzne, nezávisle znamenajú lineárny, rozvetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený C₁₋₂₀ alkylový radikál, ktorý môže byť prípadne substituovaný halogénom (Cl, F, I, Br), hydroxyskupinou, C₁₋₄ alkoxylohom, nitroskupinou alebo kyanoskupinou na prípravu farmaceutického prípravku na použitie v transplantáčnej medicíne alebo na liečenie chorôb autoimunity, vybraných zo skupiny, do ktorej patrí detská cukrovka, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systémický Lupus erythematoses (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia a chronická aktívna (lupoidná) hepatitída.

4. Použitie podľa nároku 3, kde R₁ a R₂ sú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, pentyl, cyklopentyl, 2-etylhexyl, hexyl, cyklohexyl, heptyl, cykloheptyl, oktyl, vinyl, alyl, 2-hydroxyetyl, 2- a/alebo 3-hydroxypropyl, 2-metoxetyl, metoxyetyl alebo 2- alebo 3-metoxypopyl.

5. Použitie podľa nároku 3 alebo 4, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že R₁ a R₂ sú zhodné a predstavujú metyl alebo etyl.

6. Použitie podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 5, pri ktorom účinné zložky sú formulované do orálneho prípravku vo forme tabliet, mikrotabliet, peliet alebo granulátov, prípadne do toboliek alebo vreciek.

7. Použitie podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že veľkosť alebo stredný priemer peliet alebo mikrotabliet je v rozmedzí 300 až 2 000 μm.

8. Použitie podľa nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že prípravok je umiestnený v tobolkách z mäkkej alebo tvrdej želatíny.

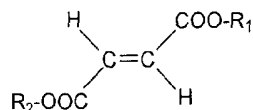
9. Použitie podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 8, keď prípravok obsahuje množstvo aktívnej prísady, ktoré zodpovedá 10 až 300 mg kyseliny fumárovej.

10. Použitie podľa nárokov 6 až 9, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že dávkové jednotky účinnej látky sú vybavené povlakom, ktorý sa rozpúšťa v črevách.

11. Použitie podľa akéhokoľvek z nárokov 1 až 5, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že účinné látky sa použijú vo forme prípravkov na kutánne a transdermálne podávanie, prípravkov na parenterálne podávanie a príprav-

kov na rektálne podávanie.

12. Farmaceutický prípravok vo forme mikrotabliet alebo peliet, obsahujúci jeden alebo viacero dialkylfumarátov vzorca:



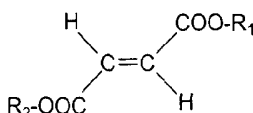
v ktorom R_1 a R_2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, nezávisle predstavujú lineárny, vetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený C_{1-20} alkylový radikál, ktorý môže byť prípadne substituovaný halogénom (Cl, F, I, Br), hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxyskupinou, nitroskupinou alebo kyanoskupinou a prípadne vhodné nosiče a excipienty na použitie pri transplantácii medicíny alebo na liečenie chorôb autoimunity, ako je polyartritída, roztrúsená skleróza, detská cukrovka, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systemický Lupus erythematosus (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia, chronická aktívna (lupoidná) hepatitída, psoriáza, psoriatická artritída, neurodermatitída a enteritis regionalis Crohn.

13. Prípravok podľa nároku 12, obsahujúci dimetylfumarát, dietylfumarát alebo metyletylfumarát.

14. Prípravok podľa nároku 12 alebo 13, obsahujúci množstvo aktívnej prísady, ktorá zodpovedá 10 až 300 mg kyseliny fumárovej.

15. Použitie jedného alebo viacerých dialkylfumarátov na prípravu farmaceutického prípravku vo forme mikrotabliet alebo peliet na liečenie chorôb autoimunity, vybraných zo skupiny, do ktorej patrí polyartritída, roztrúsená skleróza, detská cukrovka, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systemický Lupus erythematosus (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia a chronická aktívna (lupoidná) hepatitída.

16. Použitie podľa nároku 15 jedného alebo viacerých dialkylfumarátov vzorca:



v ktorom R_1 a R_2 , ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, nezávisle predstavujú lineárny, vetvený alebo cyklický, nasýtený alebo nenasýtený C_{1-20} alkylový radikál, ktorý môže byť prípadne substituovaný halogénom (Cl, F, I, Br), hydroxyskupinou, C_{1-4} alkoxylo, nitroskupinou alebo kyanoskupinou na prípravu farmaceutického prípravku na použitie v transplantácii medicíny alebo na liečenie chorôb autoimunity, vybraných zo skupiny, do ktorej patrí polyartritída, roztrúsená skleróza, detská cukrovka, Hashimotova tyroiditída, Graveho choroba, systemický Lupus erythematosus (SLE), Sjogrenov syndróm, zhubná anémia, a chronická aktívna (lupoidná) hepatitída.

17. Použitie podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že radikály R_1 a R_2 sú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, pentyl, cyklopentyl, 2-etylhexyl, hexyl, cyklohexyl, heptyl, cykloheptyl, oktyl, vinyl, alyl, 2-hydroxyetyl, 2- a/alebo 3-hydroxypropyl, 2-metoxetyl, metoxetyl alebo 2- alebo 3-metoxypentyl.

18. Použitie podľa nároku 15 alebo 16, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že R_1 a R_2 sú zhodné a predstavujú metyl alebo etyl.

19. Použitie podľa akéhokoľvek z nárokov 15 až 18, pri

ktorom účinné zložky sú formulované do orálneho prípravku vo forme tabliet, mikrotabliet, peliet v toboľkách alebo vreckách.

20. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 15 až 19, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že veľkosť alebo stredný priemer peliet alebo mikrotabliet je v rozmedzí 300 až 2 000 μm .

21. Použitie podľa nárokov 19, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že prípravok je umiestnený v toboľkách z mäkkej alebo tvrdej želatíny.

22. Použitie podľa akéhokoľvek z nárokov 15 až 21, keď prípravok obsahuje množstvo aktívnej prísady, ktoré zodpovedá 10 až 300 mg kyseliny fumárovej.

23. Použitie podľa nárokov 19 až 22, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že dávkové jednotky účinnej látky sú vybavené povlakom, ktorý sa rozpúšťa v črevách.

24. Použitie jedného alebo viacerých dialkylfumarátov na prípravu farmaceutického prípravku na liečenie roztrúsenej sklerózy.

Koniec dokumentu
