SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 10.07.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9413935.9

(32) Dátum priority: 11.07.94

(33) Krajina priority: GB

(40) Dátum zverejnenia: 06.08.97

(86) Číslo PCT: PCT/GB95/01619, 10.07.95

(21) Číslo dokumentu:

26-97

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

A 61K 38/14
// (A 61K 38/14
A 61K 31:60
A 61K 33:06
A 61K 31:07)

(71) Prihlasovateľ: PEPTECH (UK) LIMITED, London, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Ledger Philip, Carlton, Bedford, GB;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie muramylpeptidových zlúčenín a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:
Muramylpeptidové zlúčeniny, najmä N-acetyl-D-glukozaminyl-(β1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-izoglutamín (GMDP), sú užitočné pri ošetrení a profylaxii zápalových dermatologických stavov, ako je psoriáza a pri ošetrení alebo profylaxii chorôb kože a slizníc spojených s imunitou.

POUŽITIE MURAMYLPEPTIDOVÝCH ZLÚČENÍN A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK

Oblasť techniky

Vynález sa týka ošetrenia zápalových dermatologických stavov a najmä ošetrenia psoriázy.

Doterajší stav techniky

Psoriáza (lupienka) je neinfekčné, zvyčajne chronické zápalové kožné ochorenie zhruba 2 % populácie. Má mnoho klinických príznakov, z ktorých najbežnejší je napuchnutý červený drsný povlak pokrytý striebristými šupinkami. Nechty sú zasiahnuté v asi 50 % prípadov a môžu sa objaviť i artritické komplikácie. Vonkajšie zmeny na koži sú spojené s histologickými zmenami v zložení pokožky (epidermis) a vaskularizáciou subepidermálnych tkanív. Zvyčajne dochádza k infiltrácii lymfocytov. Výskyt psoriázy je dôsledkom kombinácie vonkajších a genetických faktorov. Mnoho štúdií ukazuje rad zmien vo funkcii pokožky a imunitného systému psoriatikov, ale doteraz neexistuje žiadna vyčerpávajúca teória, ktorá by postihovala všetky pozorované abnormality.

Súčasná terapia psoriázy môže byť topická (zahrňujúca steroidy, uholný decht, ditranol, deriváty vitamínu D3), orálna (zahrňujúce retinoidy, metotrexát, cyklosporín) alebo fototerapia (UVB samostatne alebo UVA so psoralenom). Bohužiaľ, najúčinnejšie preparáty (napríklad steroidy, metotrexat, cyklosporín) môžu zapríčiniť rad vedľajších účinkov. Menej účinné zmierňujúce preparáty, ktoré sú v poslednej dobe používané skôr topicky, sú síce menej nebezpečné, vedú ale často k znečisteniu a ich použitie je nepohodlné.

Je preto evidentné, že je veľmi žiaduce nájsť účinné bezpečné orálne liečenie psoriázy.

V súčasnosti sa zistilo, že rôzne deriváty muramylpeptidov sú veľmi vhodné pre liečenie psoriázy.

Už dlho je známe, že nešpecifická stimulácia imunitného systému môže byť dosiahnutá vystavením systému prítomnosti baktérií alebo zložiek získaných zo stien bakteriálnych buniek. Konkrétne zlúčeniny, zodpovedné za túto aktivitu, boli identifikované ako peptidy bunečnej steny, ktoré obsahujú cukry a ďalšia biochemická analýza peptidu ich určila ako peptidoglykánovú zložku bunečnej steny. Zistilo sa, že najmenšia účinná syntetická molekula je N-acetylmuramyl-L-alanyl-D- izoglutamín (Merser a kol., Biochem. Biophys. Res. Comm. 66, 1316 (1975)). Schopnosť tejto zlúčeniny (teraz často označovanej ako "prototyp muramyldipeptidu" alebo "prototyp MDP") chrániť myši pred bakteriálnou infekciou (Klebsiella pneumonia) bola popísaná (Chedid a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 2089 (1977)).

Následne bola syntetizovaná široká škála analógov prototypu muramyldipeptidu, pričom niektoré z nich boli navrhnuté na posilnenie imunitných funkcií alebo k nešpecifickej stimulácii imunitného systému. Tieto analógy i sám prototyp MDP sú muramylpeptidové zlúčeniny.

Rad autorov sa zaoberal použitím muramylpeptidov a ich analógov ako adjuvans, napríklad Azuma a kol. (Adv. Exp. Med. Biol. 319, 253 až 263 (1992), ktorý uvádza, že zlúčeniny MDP sa hodia pre použitie ako imunoadjuvans pre posilnenie antigenity rekombinantných alebo zložkových vakcín.

Allison a kol. (Semin. Immunol. 2 (5), 369 až 374 (1990)) uvádza, že zmesi adjuvans zložené zo syntetických analógov MDP v emulzii s polymérom skvalén-Pluronic vyvolávajú imunitu sprostredkovanú bunkami a protilátky ochranných izotypov a zvyšujú odozvu na rôzne antigény.

Burke (Rev. Infect. Dis., 13, Suppl. 11, 906 až 911, november - december 1991) uvádza, že MTP-PE je obzvlášť vhodný ako adjuvans s vakcínou podjednotky vírusu Herpes simple.

Allison a kol. (Mol. Immunol., 28 (3), 279 až 284 (1991)) sa zaoberal použitím analógov MDP s antigénmi na vyvolanie imunity sprostredkovanej bunkami vo vakcínach vírusu chrípky, vírusu hepatitídy B, vírusu herpes simplex, lentivírusu a tumoru.

Muramylpeptidy boli navrhnuté tiež na použitie ako antivírusové činidlá (Ikeda a kol., Antiviral Res., 5, 207 - 215 (1985) a na liečenie rakoviny (Phillips N.C. a Tsao, M. S., Cancer Immunol. Immunother., 33, 85 - 90 (1991)).

V záveroch vyplývajúcich z týchto dokumentov je iba málo zmienok týkajúcich sa použitia muramylpeptidových zlúčenín pri chorobách kože, pričom žiadna z nich sa nezmieňuje o psoriáze alebo iných zápalových stavoch. Väčšina aplikácií na kožu počítala s potenciálnymi protirakovinovými účinkami tejto skupiny zlúčenín. Napríklad Talmadge, J. E. a kol. (Cancer Res. 46, 1160 - 1163 (1986) zistil, že analóg MTP-PE muramylpeptidu bol schopný zabrzdiť rast primárnych rakovinových nádorov kože. V inej štúdii (Greenhalgh, D. a Gamelli, R. L., Journal of Trauma 27, 510 - 514 (1987) bolo skúmané použitie MDP pri hojení rán. V tomto prípade však neboli pozorované žiadne blahodarne ani škodlivé účinky. Inde sa ukázalo, že lokálna injekcia MDP s antigénom zvyšuje následnú kožnú odozvu na antigén - "oneskorený typ hypersenzitivity" ("delayed type hypersensitivity" (Tsujimoto, M. a kol., Microbiol. Immunol. 23, 933 až 936 (1979)).

Patentový spis US-A-4 357 322 popisuje použitie rôznych muramyl a desmetylmuramyl dipeptidov pri liečení zápalov. Nie je tu však zmienka o GMDP alebo psoriáze.

Arzneimittel Forschung Drug Research, 38, 7A, 1002 až 1009 (1988) uvádza správu o farmakologických vlastnostiach Muroctasinu.

Patentový spis EP-A-0 406 175 popisuje zlúčeninu, 3-O-[N- acetyl-muramyl-L-treonyl-D-izoglutaminyl])-1,2-di-O-palmitoyl- sn-glycerol, u ktorej bola zistená imunopodporná aktivita.

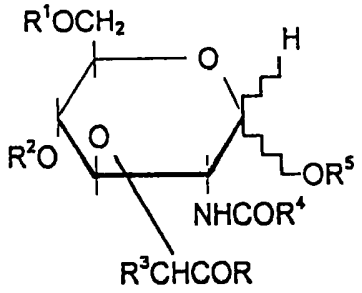
Patentový spis DE-A-3 129 759 popisuje použitie určitých muramylpeptidových zlúčenín ako protizápalových činidiel.

Patentový spis WO-A-93/10148 popisuje použitie muramylpeptidových zlúčenín pri liečení septického šoku.

Podstata vynálezu

Ako prvý aspekt tohto vynálezu je predkladané použitie muramylpeptidovej zlúčeniny pri príprave prostriedku na liečenie alebo profylaxiu zápalových dermatologických stavov.

Mnoho muramylpeptidových zlúčenín vhodných pre tento vynález spadá do všeobecného vzorca I:



(I)

kde

R^1 predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 22 uhlíkových atómov,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 22 uhlíkových atómov,

R^3 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^4 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 21 atómov uhlíka alebo arylovú skupinu obsahujúcu 6 alebo 10 atómov uhlíka,

R^5 predstavuje atóm vodíka, a

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného z 2 až 6 aminokyselinových zvyškov, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

iného ako prototyp muramyldipeptidu a

desmetylmuramyldipeptid.

Výhodné acylové skupiny pre R^1 a R^2 sú acylové skupiny obsahujúce 1 až 5 uhlíkových atómov, ako je acetyl, pričom je žiaduce, aby počet uhlíkov v acylovej skupine nezahrňoval karbonylovú časť. Výhodné alkylové skupiny pre R^3 sú alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómov uhlíka, ako je metyl a etyl. Výhodné alkylové skupiny sú pre R^4 alkylové skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, výhodne alkylové skupiny, obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metyl alebo etyl, zatiaľ čo výhodnú arylovú skupinu predstavuje fenyl.

Substituent R predstavuje výhodne mono-, di- alebo tripeptid. Proximálny peptidový zvyšok (alebo jediný peptidový zvyšok, pokiaľ je samotný) je výhodne tvorený L-aminokyselinami.

Ako príklad možno uviesť:

L-alanyl	L-tryptofanyl
L-valyl	L-lyzyl
L-leucyl	L-ornityl
L-izoleucyl	L-arginyl
L-a-aminobutyryl	L-histidyl
L-seryl	L-glutamyl
L-treonyl	L-glutaminyl
L-metionyl	L-aspartyl

L-cysteinyl	L-asparaginyl
L-fenylalanyl	L-prolyl
L-tyrozyl	L-hydroxyprolyl

Výhodný je L-alanyl a L-treonyl.

Ďalšia aminokyselina z proximálneho konca peptidu má výhodne D-konfiguráciu. Je výhodne kyslá a môže to byť kyselina D-glutamová alebo D-aspartová alebo mono-, di- alebo zmesné alkylestery obsahujúce 1 až 22 uhlíkových atómov (výhodne 1 až 6 uhlíkových atómov), amidy alebo ich alkylamidy obsahujúce 1 až 4 uhlíkové atómy (výraz "zmesný" je použitý, ak jedna karboxylová skupina je amidovaná a druhá esterifikovaná). S výhodou sa používajú D-izoglutamín a D-glutamát.

Tretí aminokyselinový zvyšok z proximálneho konca reťazca, ak je prítomný, je výhodne v konfigurácii L, ako je uvedené vyššie v súvislosti s proximálnym aminokyselinovým zvyškom. Výhodné sú L-alanyl a L-lyzyl.

Aminokyselinový zvyšok alebo lineárny peptid je prípadne substituovaný aspoň jednou lipofilnou skupinou. Lipofilnou skupinou môže byť acylová skupina obsahujúca 10 až 22 atómov uhlíka ako je stearoyl alebo di-acyl-sn-glycero-3'-hydroxy- fosforyloxyskupina obsahujúca v acyle 20 až 22 atómov uhlíka, kde napríklad každá z acylových skupín obsahujúcich 10 až 22 atómov uhlíka môže byť palmitoylová skupina. Lipofilná skupina môže byť alternatívne (alebo naviac, lebo môže byť prítomná viac ako jedna substitúcia) esterová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ako je esterová skupina, obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, pričom ako príklad je možné uviesť butylesterovú skupinu.

Ako príklady muramyldipeptidu v rámci všeobecného vzorca I možno uviesť:

muroctazín, inak známy ako MDP-Lys (L18) (N^2-(N-acetylmuramyl-L- alanyl-D-izoglutaminyl)-N^6-stearoyl-L-lyzín),

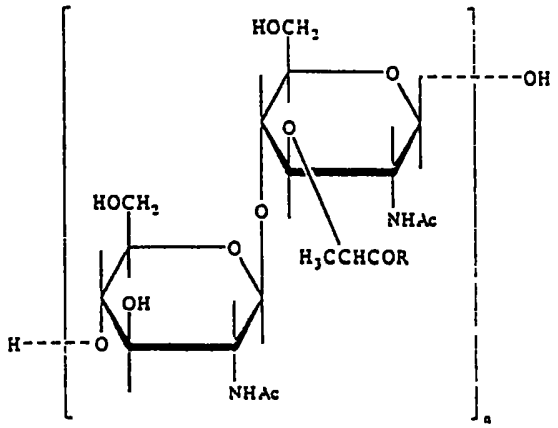
MTP-PE (N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-alanyl-2-(1',2'-dipalmitoyl-sn-glycero-3'-hydroxyfosforyloxy)etylamid, monosodný),

murabutid (N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamín-α-N-butylester), a

t-MDP (N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín).

Príprava muroctazínu je popísaná v patentovom spise EP-A-0 021 367 a US-A-4 317 771. Príprava MTP-PE je popísaná v EP-A-0 025 495. Príprava murabutidu je popísaná v Lefrancier a kol., J. Med. Chem., 25, 87 (1982). Príprava t-MDP môže byť vykonaná metódami známymi zo stavu techniky. Ako príklady patentových prihlášok, ktoré uvádzajú detaily prípravy muramylpeptidových zlúčenín, možno v zásade uviesť BE-A-0 834 753, BE-A-0 834 754, BE-A-0 847 103, BE-A-0 849 214, DE-A-2 710 455, DE-A-2 922 533, DE-A-2 747 379, DE-A-2 912 865, FR-A-2 355 505, FR-A-2 358 159, FR-A-2 375 249, EP-A-0 004 512, EP-A-0 002 677, JP-A-54 063 016, JP-A-54 073 729, JP-A-55 019 236, US-A-4 082 735 a US-A-4 082 736. (Príprava prototypu muramyldipeptidu je popísaná v DE-A-2 450 355 a US-A-4 235 771). Všetky dokumenty uvedené v tejto špecifikácii sú tu použité ako odkaz.

Nie všetky muramyldipeptidy, vhodné pre tento vynález, spadajú do všeobecného vzorca I. Mnoho spadá do všeobecného vzorca II, ktorý predstavuje veľmi výhodnú skupinu zlúčenín pre použitie podľa tohto vynálezu.



(II)

kde

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

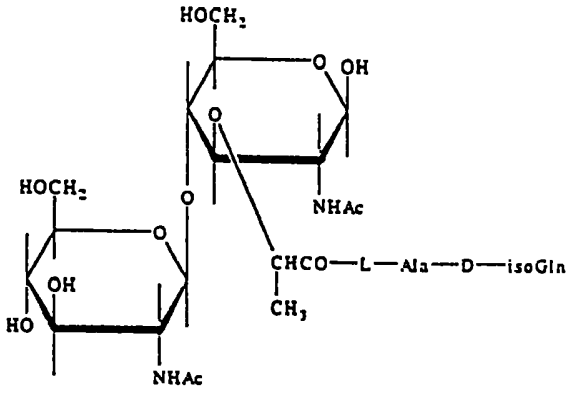
n je 1 alebo 2.

Výhodné hodnoty R sú uvedené vyššie vo vzťahu k všeobecnému vzorcu I. Obzvlášť výhodné je, pokiaľ peptid R zodpovedá peptidu v prototype MDP (L-Ala-D-izoGln). Alternatívne, v inom výhodnom vyhotovení, môže R predstavovať L-Ala-D-Glu.

Výhodná hodnota n je 1.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú popísané v patentovom spise US-A-4 395 399 a výhodné vyhotovenia uvedené v tomto dokumente predstavujú výhodné vyhotovenia tiež v tomto vynáleze. Naviac v tomto vynáleze môže byť skupina R lipofilne substituovaná, ako je popísané vyššie.

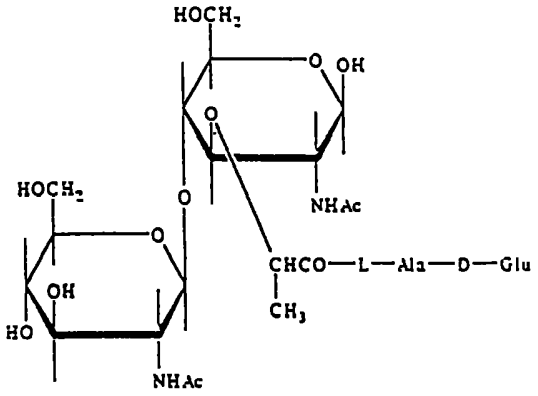
Jedna z najvýhodnejších zlúčenín pre použitie podľa vynálezu spadá do všeobecného vzorca II a predstavuje N-acetyl-D- glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamín (GMDP), ktorý má štruktúru:



GMDP

Táto zlúčenina (zlúčenina II v US-A-4 395 399), tiež známa ako glykopín, už prešla predklinickými testami toxicity a farmakokinetickými pozorovaniami požadovanými pre povolenie pre klinické použitie v ZSSR (bývalom). Akútna toxicita u myší, meraná testom LD_{50} je 7 g/kg. Toto číslo ukazuje, že zlúčenina je takmer rádovo menej toxická ako muroctazín, ktorý má hodnotu LD_{50} u myší 625 mg/kg.

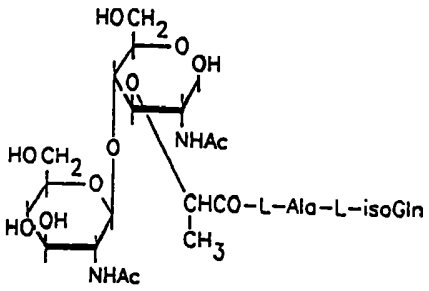
Zatiaľ čo pyrogenicita GMDP je dostatočne nízka preto, aby bol vhodný pre použitie podľa tohto vynálezu a nebráni jeho klinickému využitiu pre iné účely, môže byť za určitých okolností výhodné použitie dokonca ešte menej pyrogénneho analógu. Takýto analóg je dostupný a je ním N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N- acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamová kyselina (GMDP-A), ktorý zodpovedá zlúčenine III z patentového spisu US-A-4 395 399, a ktorý má nasledujúcu štruktúru:



GMDP- A

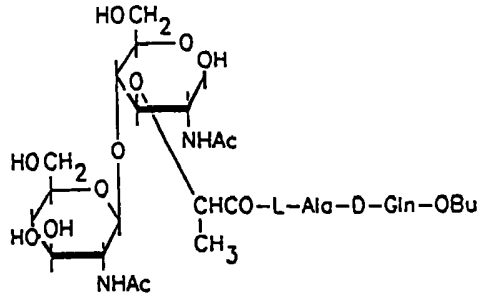
Iné výhodné zlúčeniny v rámci všeobecného vzorca II zahrňujú:

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-izoglutamín (GMDP-LL), ktorý má štruktúru:



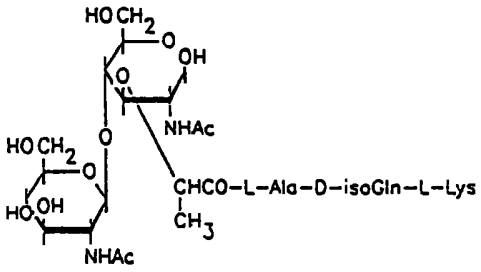
GMDP-LL

n-butylester N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L- alanyl-D-glutamínu (GMDP-OBu), ktorý má štruktúru:



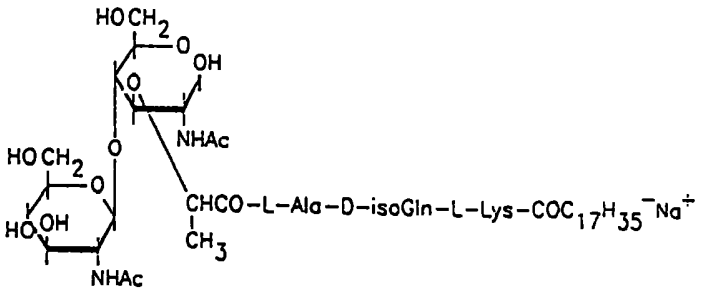
GMDP-OBu

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-lyzín (GMDP-Lys), ktorý má štruktúru:



GMDP-Lys

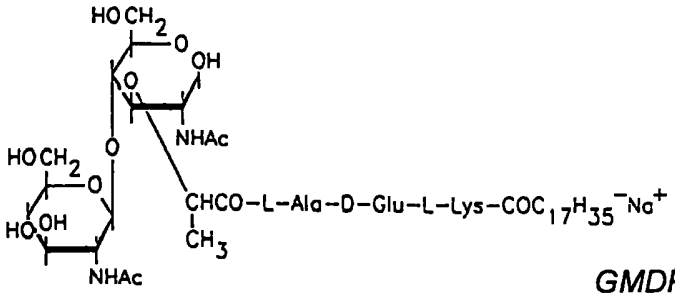
N^{α}[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]-N^{ε}-stearoyl-L-lyzín (GMDP-Lys(St)), ktorý má štruktúru:



GMDP-Lys(st)

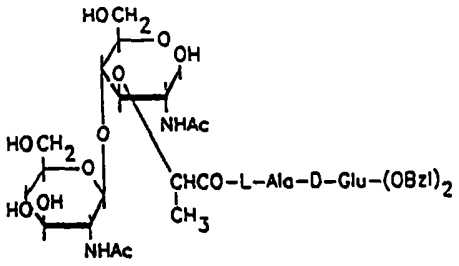
Iné vhodné zlúčeniny sú:

N^{α}[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-glutamyl]-N^{ε}-stearoyl-L-lyzín (GMDPA-Lys(St)), ktorý má štruktúru:



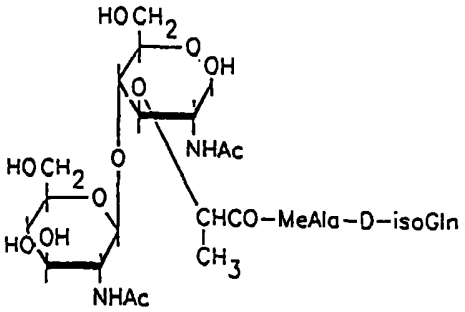
GMDPA-Lys (St)

dibenzylester N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamovej kyseliny (GMDPA(OBzl)$_2$), ktorý má štruktúru:



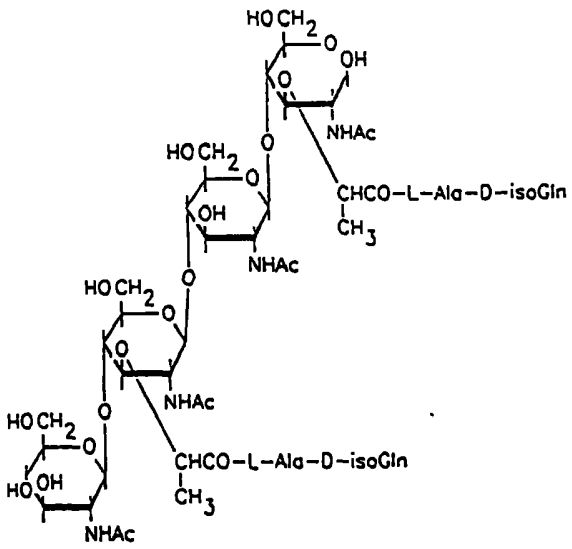
GMDPA (OBzl)$_2$

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-N-metyl-L-alanyl-D-izoglutamín (Me-GMDP), ktorý má štruktúru:



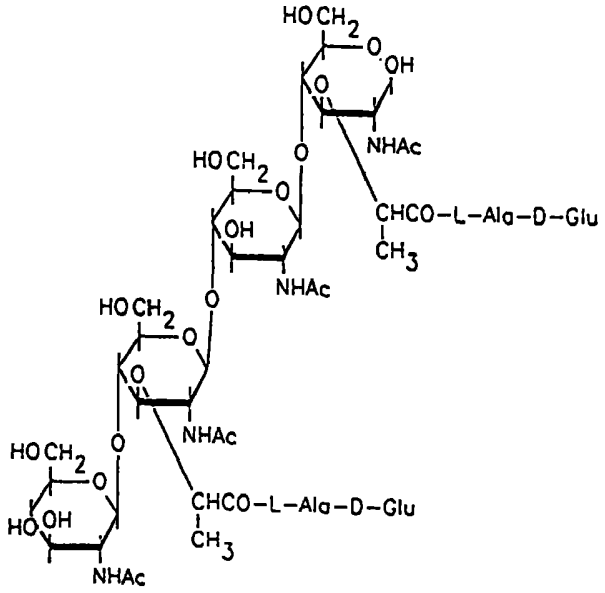
Me-GMDP

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutamín) ((GMDP)$_2$), ktorý má štruktúru:



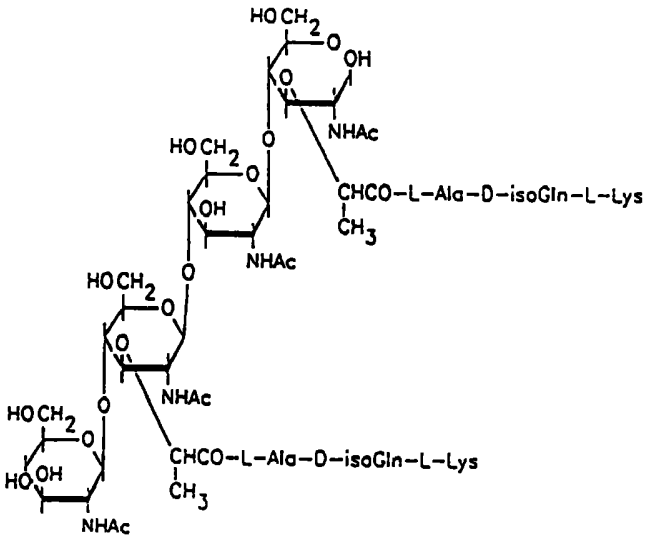
(GMDP)$_2$

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-(L-alanyl-D-glutamová kyselina) ((GMDPA)$_2$), ktorý má štruktúru:



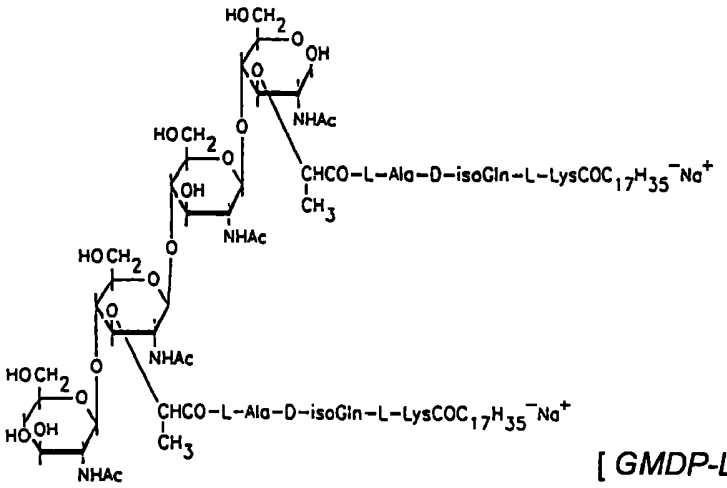
(GMDPA)$_2$

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-lyzín) ((GMDP Lys)$_2$), ktorý má štruktúru:



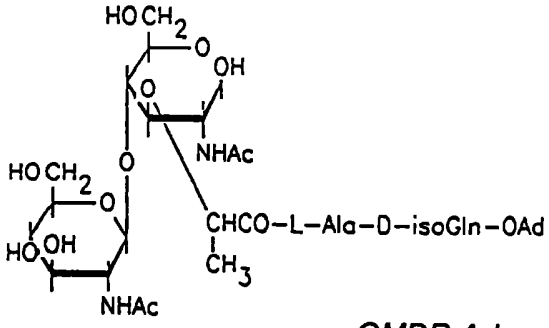
(GMDP Lys)$_2$

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-[L-alanyl-D-izoglutaminyl-N$^{\varepsilon}$-stearoyl-L-lyzín] ((GMDP-Lys (St)$_2$), ktorý má štruktúru:



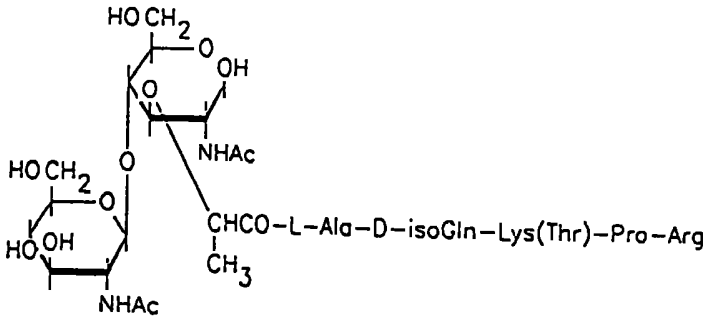
[GMDP-Lys (St)$_2$]

1-adamantylester N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl--L-alanyl-D-izoglutamínu (GMDP-Ad), ktorý má štruktúru:



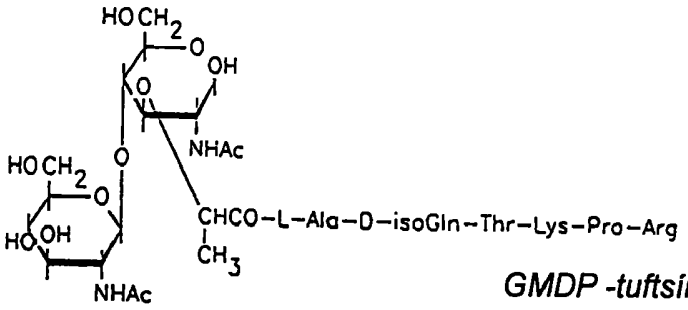
GMDP-Ad

L-treonyl-N$^{\varepsilon}$-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl--L-alanyl-γ-D-izoglutaminyl]-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín(GMDP-tuftsín E), ktorý má štruktúru:



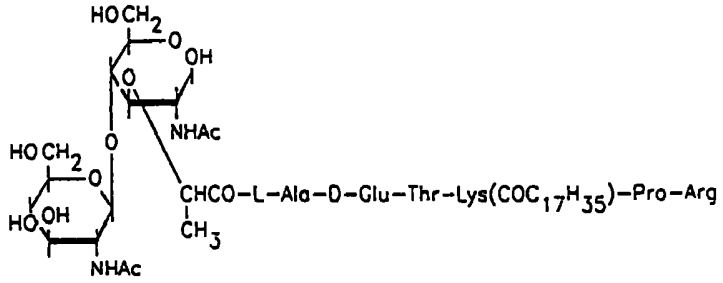
GMDP-tuftsín E

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminyl]-L-treonyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (GMDP-tuftsín A), ktorý má štruktúru:



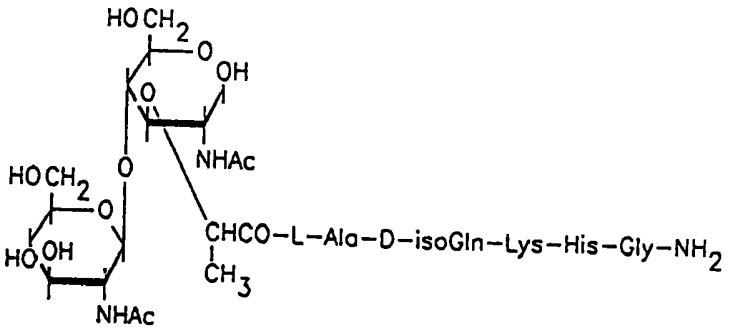
GMDP -tuftsín A

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-α-D-glutamyl-L-lyzyl-L-treonyl-N^{ε}-stearoyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (lipofilný GMDPA-tuftsín), ktorý má štruktúru:



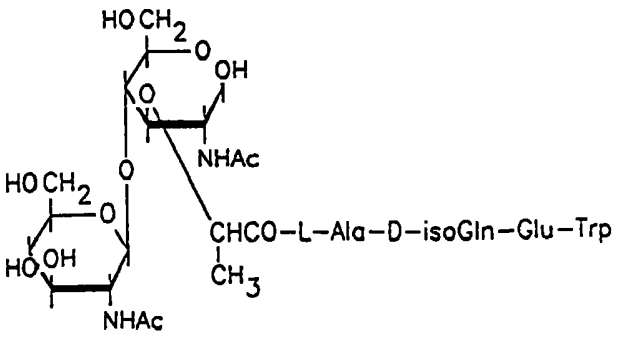
lipofilný GMDPA-tuftsín

N^{ε}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminyl]-L-lyzyl-L-histidyl-L-glycínamid(GMDPA-burzín), ktorý má štruktúru:



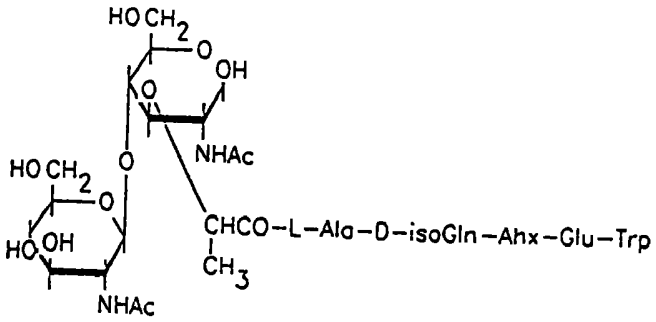
GMDPA-burzín

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDPA-tymogén I), ktorý má štruktúru:



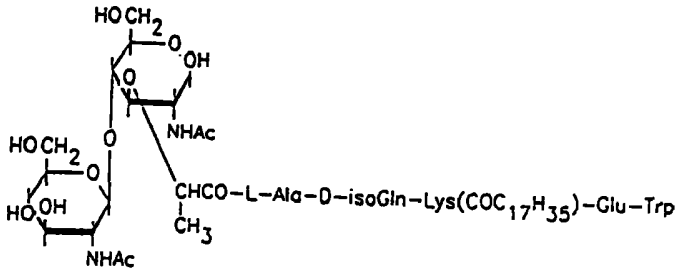
GMDP-tymogén I

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-ε-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén II), ktorý má štruktúru:



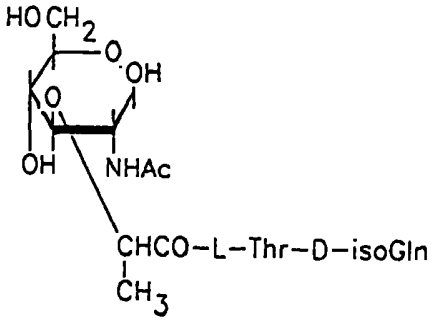
GMDP-tymogén II

N^{α}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]-N^{ε}-stearoyl-L-lyzyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén III), ktorý má štruktúru:



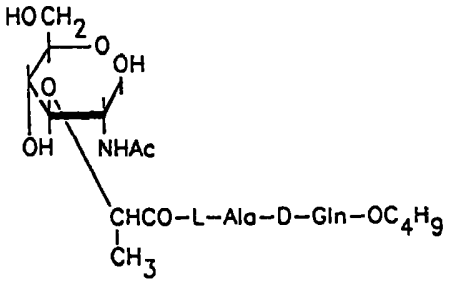
GMDP-tymogén III

N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín (THR-MDP), ktorý má štruktúru:



Thr-MDP

n-butylester N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamínu (Murabutid), ktorý má štruktúru:



Murabutid

Vo vyššie uvedených štruktúrach sú použité nasledujúce skratky:

Bzl - benzyl

Me - metyl

Ahx - ε-aminohexanoyl.

Najvýhodnejšia zlúčenina je GMDP nasledovaná GMDP-A a murabutidom.

Glukozaminyl-muramyldipeptidy v rozsahu všeobecného vzorca II môžu byť pripravené relatívne lacno a v dostatočne veľkom množstve spôsobom popísaným v patentovom spise US-A-4 395 399. Uvedený spôsob prípravy je založený na extrakcii a purifikácii disacharidovej zložky z baktérie Micrococcus lysodecticus a jej následnom chemickom nadviazaní na dipeptid syntetizovaný napríklad spôsobom bežným v odbore syntézy peptidov. Disacharid môže byť tiež rovnako dobre syntetizovaný za použitia štandardnej metódy chémie cukrov.

Zápalové dermatologické ochorenia, ktoré sa dajú liečiť alebo sa im dá predchádzať vďaka tomuto vynálezu, zahrňujú všetky typy psoriáz, vrátane diskoidnej alebo plakálnej psoriázy, flexulárnej psoriázy, skalpálnej psoriázy palmárnej/plantárnej psoriázy, kvapkovej psoriázy, erytrodermálnej psoriázy a pustulárnej psoriázy, psoriatickej artritídy a zmien na nechtoch následkom psoriázy.

Účinok GMDP na psoriázu bol študovaný v klinických testoch, ktoré sú popísané vo väčších detailoch v nižšie uvedenom príklade 1. Index PASI ("psoriasis area and severity index" - index rozšírenia a rozsahu psoriázy) mal tendenciu u liečených počas aplikácie klesať a množstvo liečených dokonca vykazovalo úplné zmiznutie zasiahnutí. Artikulárne symptómy psoriatickej artritídy sa použitím GMDP tiež zlepšili. Liečenia používajúce tabletky placeba vykazovali minimálne zlepšenie, niektoré zhoršenie alebo žiadne zmeny.

Ako je to u mnohých liečení psoriázy, presný mechanizmus, ktorým zlúčeniny použité pri vynáleze spôsobujú zlepšenie, nie je známy. V skutočnosti je veľmi prekvapujúce, že muramylpeptidové zlúčeniny môžu mať tento priaznivý vplyv, lebo muramylpeptidy sú všeobecne pokladané za protizápalové imunostimulanty, pričom regresia zapálených rán by všeobecne mala vyžadovať liečenie protizápalovými prostriedkami. V literatúre bolo dokonca písané, že liečenie interferónom, iným "imunostimulátorom" môže v skutočnosti exacerbovať (znova vyvolať) psoriázu (Funk, J., Langeland, T., Schrumpf, E., Hanssen L.E., Br. J. Dermatology 125, 463 - 465 (1991), Pauluzzi, P., Kokelj, F., Perkan, V., Pozzato, G., Moretti, M., Acta Dermatol. Venereol. 73, 395 (1993)).

Bolo vyhotovených niekoľko štúdií, ktoré poskytujú náhľad na možný mechanizmus pôsobenia muramylpeptidových zlúčenín, najmä GMDP, na kožu, a tiež určujú potenciálny záber vynálezu. Avšak účinnosť tohto vynálezu nie je ovplyvnená ani relevanciou týchto experimentov ani presnosťou ich interpretácie.

Ako je detailne popísané v nižšie uvedenom príklade 2, muramylpeptidová zlúčenina GMDP bola aplikovaná na kožu myší vo forme roztoku v etanole. Ako kontrolný pokus bol aplikovaný samotný etanol. Niektoré skupiny zvierat boli vystavené ožiareniu ultrafialovým svetlom (UVB) alebo na nich bola aplikovaná kyselina cis urokánová (cUCA), pričom je známe, že obidve tieto metódy spôsobujú zmeny v imunitnom systéme kože.

Podobne ako u UVB a cUCA, spôsobovalo ošetrenie GMDP zníženie výskytu ATPasových škvŕn a zrušenie dendritických procesov epidermálnych dendritických buniek, čo je všeobecne spojené so stratou imunologických funkcií, to znamená, že GMDP znížil potenciálnu imunoreaktivitu kože. V tejto súvislosti sa zistilo, že samotná fototerapia UVB žiarením predstavuje liečenie psoriázy, čím podporuje účinok muramylpeptidových zlúčenín podľa vynálezu.

Pri iných experimentoch sa zistilo, že na rozdiel od UVB, nespôsobuje GMDP migráciu dendritických buniek z pokožky do odvodných lymfatických uzlín.

Z týchto experimentov vyplynul záver, že GMDP má zásadný vplyv na dendritické Langerhansove bunky, ktoré sú primárnou imunitnou zložkou epidermis. Pretože sú dôkazy podporujúce úlohu Langerhansových buniek v patogenéze psoriázy (Placek a kol., Acta Derm. Venereol. (Stockh.), 68, 369 - 377 (1988)), je možné, že regulácia aktivity týchto buniek je schopná znížiť rozsah ochorenia. Experimenty na myšiach boli vykonané formou topickej aplikácie GMDP, ale je známe, že GMDP je možné prijímať i orálne a tak sa očakáva, že GMDP podávané orálne ako u klinických testov, môže vykazovať účinok na kožu.

Vďaka dokázaným účinkom na kožný imunitný systém na jednej strane a na choroby spojené s imunitným systémom ľudskej kože (psoriáza) na druhej strane, sa môže očakávať, že muramylpeptidy budú vhodné na liečenie v oblasti kožných zápalových ochorení na imunologickom základe, pričom pre toto použitie doteraz neboli navrhnuté. Naviac z toho dôvodu, že Langerhansove bunky sa nachádzajú tiež v slizniciach lemujúcich ústnu dutinu, vagínu a deložný kŕčok, predstavujú tieto orgány tiež cieľové orgány liečenia muramylpeptidom.

Ako druhý aspekt tohto vynálezu je predkladané použitie muramylpeptidovej zlúčeniny pri príprave prostriedku na liečenie alebo profylaxiu chorôb kože a slizníc spojených s imunitným systémom. Tie zahrňujú bez toho, aby boli na nasledujúci výpočet obmedzené, choroby ako endogénny ekzém (inak známy ako atopický ekzém alebo atopická dermatitis), seborrhoeický ekzém, pomfolyx, kontaktná dermatitis, urtikaria, erytroderma, lichen planus, vitiligo a alopoecia areata.

Účinnosť muramylpeptidových zlúčenín podľa vynálezu bola demonštrovaná použitím orálnej aplikácie. Zloženie tabletiek prípravku v tomto prípade zahrňuje farmaceuticky prijateľný excipient, konkrétne laktózu, škrob,

polyvidón, stearát horečnatý a mastenec. Muramylpeptidové zlúčeniny môžu byť prispôsobené podľa požiadavky pre trvalé alebo oneskorené uvoľňovanie. Inú možnosť predstavuje gastrický povlak.

Presné orálne dávkovanie pre podávanie bude vždy závisieť od klinického alebo ošetrujúceho lekára. V závislosti od toho môže byť pokladaná za prijateľnú denná orálna dávka v rozsahu od 0,1 do 100 mg na deň (alebo na dávkovú jednotku), pričom výhodná dávka môže byť 0,5 až 50 mg. V tomto výhodnom rozmedzí môže byť optimálna denná dávka v rozsahu od 2 do 30 mg alebo samozrejme, od 2 do 20 mg.

Naviac sa môže odlišovať doba podávania. Doba podávania bude samozrejme závisieť v určitom rozsahu od úrovne dávkovania, to znamená, že nižšia dávka vedie k dlhšej požadovanej dobe podávania. Všeobecne platí, že doba podávania bude v rozmedzí 1 až 60 dní, výhodne 1 až 30 dní, a obzvlášť výhodne 1 až 14 dní.

Bolo dokázané, že muramylpeptidové zlúčeniny majú vplyv na imunitný systém kože po topickej aplikácii. Tak i napriek výhodám spočívajúcim vo forme orálneho dávkovania sa môže zistiť, že pre určité špecifické prípady je výhodnejší topický prostriedok muramylpeptidových zlúčenín, napríklad v prípade, že funkcia gastrointestinálneho traktu pacienta je obmedzená v dôsledku choroby alebo chirurgického zákroku alebo v prípade obzvlášť úporných kožných chorôb, kde je požadovaná obzvlášť vysoká lokálna koncentrácia muramylpeptidovej zlúčeniny.

Podľa tretieho aspektu vynálezu je predkladaný topický prípravok muramylpeptidovej zlúčeniny.

Prípravok, ktorý môže byť predkladaný ako masť, pleťová voda alebo krém, môže obsahovať farmaceuticky vhodné excipienty alebo nosiče, pričom je potrebné brať do úvahy schopnosť prostriedku účinne uvoľňovať muramylpeptid do kože. Zloženie prípravku môže dokonca zvyšovať prechod uvedených muramylových zlúčenín zahrnutím tzv. permeačných urýchľovačov.

Muramylpeptidové zlúčeniny môžu byť podľa vynálezu použité buď samostatne alebo vo vzájomnej kombinácii. Tiež môžu byť muramylpeptidové zlúčeniny použité v kombinácii s inými zlúčeninami, či už vo formulácii spoločne či samostatne; napríklad muramylpeptidová zlúčenina môže byť podávaná orálne a iná zlúčenina môže byť podávaná topicky. Ak je použitá kombinácia buď vzájomných alebo s inými zlúčeninami, môže byť podávanie súčasné, oddelené alebo postupné.

Konečne tento vynález sa týka metódy profylaxie alebo ošetrenia zápalových dermatologických ochorení, zahrňujúci podávanie muramylpeptidovej zlúčeniny pacientovi.

Výhodné znaky každého aspektu vynálezu sú, rovnako ako u iných aspektov, mutatis mutandis.

Vynález bude ďalej doložený v nasledujúcich neobmedzujúcich príkladoch a obrázkoch, v ktorých:

Obr. 1 ukazuje zmeny rozsahu psoriázy a plošného indexu (PASI) v priebehu liečenia pomocou GMDP alebo placebom.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Príklad 1

Použitie GMDP pri liečení psoriázy

A. Predbežná skúška

Predbežná skúška použitia GMDP na ošetrenie psoriázy bola vykonaná u 8 pacientov, ktorí dostávali dávky 10 alebo 20 mg po dobu 9 až 18 dní. Všeobecne došlo k podstatnej redukcii kožných symptómov psoriázy. Jeden z pacientov trpel druhom psoriázy známym ako psoriatická artritída a u tohto pacienta sa pozorovalo zníženie bolestivosti a rannej stuhnutosti kĺbov.

B. Kontrolná skúška s placebom

Metódy

Devätnásť osôb so psoriázou (plakálna psoriáza, pustulárna psoriáza alebo erytrodermálna psoriáza) bolo náhodne podrobených liečeniu buď orálne pomocou tabletiek GMDP (dávka 20 mg za deň po dobu 10 dní, nasledovaná 20 mg každý druhý deň po dobu ďalších 10 dní, to znamená liečenie v dňoch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 a 20) alebo identickými tabletkami placeba. Skúška bola "dvojnásobne slepá", lebo ani pacienti ani vynálezcovia nevedeli, ktorý preparát (GMDP alebo placebo) bol podaný tomu - ktorému pacientovi. Všeobecná prax v moderných klinických testoch ukazuje, že táto "dvojnásobná slepota" je obzvlášť dôležitá pri skúškach psoriázy kde silný psychologický moment môže pôsobiť u pacientov, ktorí "vedia", že sa im dostáva potenciálne liečenie.

Rozsah a plocha psoriázy u všetkých pacientov bola meraná a zaznamenávaná na začiatku pokusu a v niekoľkých intervaloch až do asi 20 dní podľa medzinárodne používaného systému PASI ("psoriasis area and severity index") (Frederiksson a Pettersson, Dermatologica 157, 238 - 244 (1978)). Zmeny u jednotlivých pacientov sú uvedené na obrázku 1. Na tomto grafe sú východiskové podmienky u pacientov zjednotené na "100 %" a potom u následného zisťovania hodnoty PASI je uvedené percento východiskovej hodnoty. Je zrejmé, že hodnota PASI liečených jedincov má tendenciu počas liečenia klesať a mnoho jedincov dokonca vykazuje úplne zahojenie rán. Jedinci dostávajúci tabletky placeba vykazujú minimálne zlepšenie, niektorí zhoršenie alebo žiadne zmeny. V dobe posledného zisťovania bola priemerná hodnota liečených pacientov 6,0 a priemerná hodnota kontrolných pacientov takmer dvojnásobná, a to 11,7.

Príklad 2

Použitie GMDP pri liečení psoriázy v kombinácii s následnýmpoužitím iných liekov pre psoriázu

V "dvojnásobne slepej" klinickej skúške GMDP s kontrolou placebom sa dostávala 14 pacientom aktívna liečba (GMDP). Z nich všetci až na jedného vykazovali zlepšenie pri meraní zníženia ich hodnoty PASI.

Po úvodnom zlepšení v priebehu 10 dní liečenia GMDP boli niektorí z pacientov vybraní pre ďalšiu terapiu psoriázy inými spôsobmi ako GMDP. Tie zahrňovali UV žiarenie, topické použitie salicylovej kyseliny, orálne použitie síranu horečnatého a derivátov vitamínu A. Pokračujúce zlepšovanie stavu pacientov jasne ukazuje, že liečenie GMDP môže byť bezpečné a účinne nasledované ďalším liečením, ak je ošetrujúcim lekárom pokladané za vhodné.

Príklad 3

Účinok GMDP na expresiu ATPasy epidermálnych dendritických buniek u myší

Metóda

Metóda použitá v tomto pokuse bola detailne popísaná Norvalom a kol. (Norval, M., Gilmour, J. W. a Simpson, T. J., Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 7, 243 - 248 (1990)).

GMDP bol rozpustený v etanole v koncentrácii 1 mg/ml a 0,1 mg/ml. 20 mikrolitrami tohto roztoku alebo vehikula (etanol) kvôli kontrole boli natreté dorzálne strany myších uší, ktoré boli predtým zbavené povrchových bariérových vrstiev pomocou lepiacej pásky. Iné myši boli ožiarené dávkou UVB (144 mJ/cm^2), o ktorom je známe, že ovplyvňuje expresiu ATPasy Langerhansových buniek (LC). V inom experimente tohto typu bola pozitívnou kontrolou cis-urokánová kyselina (cUCA), látka, ktorá sa tvorí v pokožke vplyvom UVB, a o ktorej sa predpokladá, že sa podieľa na sprostredkovaní zmien funkcií LC spôsobených UVB.

Po 24 hodinách boli myši usmrtené, pokožka bola odstránená z dorzálneho povrchu uší a bola ofarbená za účelom odhalenia ATPasovej aktivity. Bunky, ktoré vykazovali zafarbenie, boli zrátané a vyjadrené ako bunky/mm^2. Bola rovnako zaznamenaná morfológia buniek.

Výsledky a diskusia

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 2 a 3. GMDP v dvoch použitých dávkach podstatne znižuje počet ATPasovo pozitívnych buniek v porovnaní s kontrolnou vehikulárnou vzorkou. Kontrola pozitívnym ošetrením (UVB žiarenie a cUCA) počet buniek tiež znižuje, ako sa predpokladalo.

Tabuľka 2

Ošetrenie	Počet ATPasovo pozitívnych buniek/mm^2 (priemer ± SD)
etanol	420 (30)
GMDP 1 mg/ml	350 (20)
GMDP 0,1 mg/ml	325 (20)
UVB	160 (25)

Tabuľka 3

Ošetrenie	Počet ATPasovo pozitívnych buniek/mm^2 (priemer ± SD)
etanol	445 (30)
GMDP 1 mg/ml	350 (30)
GMDP 0,1 mg/ml	280 (20)
c-UCA	325 (30)

Príklad 4

Vplyv GMDP na migráciu epidermálnych dendritických buniekdo odvodných lymfatických uzlín

V tomto príklade bola sledovaná schopnosť GMDP vyvolávať migráciu dendritických epidermálnych buniek.

Myši boli ošetrené etanolom, GMDP a 1 mg/ml v etanole alebo UVB pri 96 mJ/cm^2. O 48 hodín neskôr boli myši usmrtené, aurikulárne (odvodné) lymfatické uzliny boli vybrané a dendritické bunky prečistené a zrátané.

Výsledky a diskusia

Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Ošetrenie	Počet dendritických buniek na lymfatickú uzlinu (priemer ± SD)
etanol 1	750 (400)
GMDP 1 mg/ml	2 200 (250)
UVB	8 000 (1800)

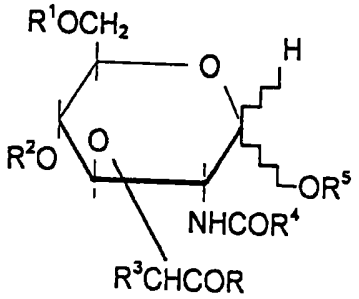
UVB podstatne zvyšuje počet dendritických buniek v lymfatických uzlinách. GMDP nevykazuje žiaden významný účinok.

PV 26-97

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie muramylpeptidovej zlúčeniny inej ako 3-O-[N- acetylmuramyl-L-lyzyl-D-izoglutaminyl])-1,2-di-O-palmitoyl-sn- glycerol na prípravu prostriedku na liečenie alebo profylaxiu zápalových dermatologických stavov.

2. Použitie podľa nároku 1, kde muramylpeptidová zlúčenina je zlúčenina všeobecného vzorca I:



(I)

kde

R^1 predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 22 uhlíkových atómov,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 22 uhlíkových atómov,

R^3 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R^4 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 21 atómov uhlíka alebo arylovú skupinu obsahujúcu 6 alebo 10 atómov uhlíka

R^5 predstavuje atóm vodíka, a

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného z 2 až 6 aminokyselinových zvyškov, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou.

3. Použitie podľa nároku 2, kde muramylpeptidová zlúčenina je:

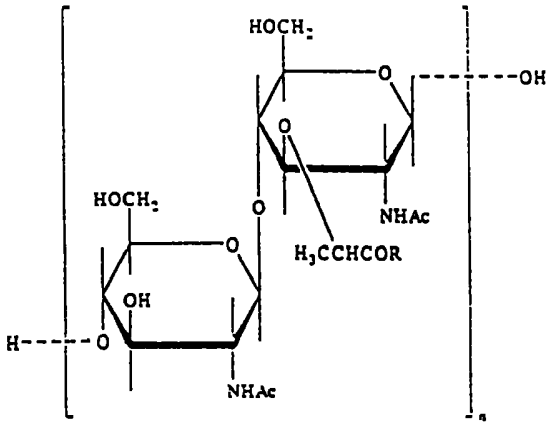
muroctazín, inak známy ako MDP-Lys (L18) (N^2-(N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl)-N^6-stearoyl-L-lyzín),

MTP-PE (N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-alanyl-2-(1',2'-dipalmitoyl-sn-glycero-3'-hydroxyfosforyloxy)etylamid monosodný),

murobutid (N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamín-α-N-butylester), a

t-MDP (N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín).

4. Použitie podľa nároku 1, kde muramylpeptidová zlúčenina je:



II

kde

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2.

5. Použitie podľa nároku 1, kde muramylpeptidová zlúčenina je N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamín (GMDP).

6. Použitie podľa nároku 1, kde muramylpeptidová zlúčenina je N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamová kyselina (GMDP-A).

7. Použitie podľa nároku 1, kde muramylpeptidová zlúčenina je:

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-izoglutamín (GMDP-LL),

n-butylester N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamínu (GMDP-OBu),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-lyzín (GMDP-Lys), alebo

N^{α}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]-N^{ε}-stearoyl-L-lyzín (GMDP-Lys(St)).

8. Použitie podľa nároku 1, kde muramylpeptidová zlúčenina je:

N^{α}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetyl-muramyl-L-alanyl-γ-D-glutamyl]-N^{ε}-stearoyl-L-lyzín (GMDPA-Lys(St)),

dibenzylester N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamovej kyseliny ($GMDPA(OBzl)_2$),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-N-metyl-L-alanyl-D-izoglutamín (Me-GMDP),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutamín) ($(GMDP)_2$),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-(L-alanyl-D-glutamová kyselina) ($(GMDPA)_2$),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-lyzín) ((GMDP Lys_2),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-(ß1--4)-N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuranyl-bis-[L-alanyl-D-izoglutaminyl-N^{ε}-stearoyl-L-lyzín] ((GMDP-Lys $(St)_2$),

1-adamantylester N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamínu (GMDP-Ad),

L-treonyl-N^{ε}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl--L-alanyl-γ-D-izoglutaminyl]-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (GMDP-tuftsín E),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminyl]-L-treonyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín(GMDP-tuftsín A),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-α-D-glutamyl-L-lyzyl-L-treonyl-N^{ε}-stearoyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (lipofilný GMDPA-tuftsín),

N^{ε}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetyl-muramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminyl]-L-lyzyl-L-histidyl-L-glycínamid (GMDPA-burzín),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDPA-tymogén I),

N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-ε-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén II),

N^{α}-[N-acetyl-D-glukozaminyl-(ß1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]-N^{ε}-stearoyl-L-lyzyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén III),

N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín (THR-MDP), alebo

n-butylester N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamínu (Murabutid).

9. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 8, kde zápalový dermatologický stav je psoriáza.

10. Použitie podľa nároku 9, kde psoriáza je diskoidná alebo plakálna psoriáza, flexulárna psoriáza, skalpálna psoriáza palmárna/plantárna psoriáza, kvapková psoriáza, erytrodermálna psoriáza alebo pustulárna psoriáza, psoriatická artritída alebo zahrňuje zmeny na nechtoch následkom psoriázy.

11. Použitie muramylpeptidovej zlúčeniny inej ako 3-0-[N-acetylmuramyl-L-lyzyl-D-izoglutaminyl])-1,2-di-O-palmitoyl-sn- glycerol pri výrobe prostriedku na liečenie alebo profylaxiu chorôb kože a slizníc spojených s imunitou.

12. Použitie podľa nároku 11, kde muramylpeptidová zlúčenina je zlúčenina definovaná v niektorom z nárokov 2 až 8.

13. Použitie podľa nároku 11, kde choroba spojená s imunitou je endogénny ekzém (inak známy ako atopický ekzém alebo atopická dermatitis), seborrhoeický ekzém, pompholyx, kontaktná dermatitis, urticaria, erytroderma, lichen planus, vitiligo alebo alopoecia areata.

14. Použitie podľa niektorého z nárokov 1 až 13, kde prostriedok je pre topické podávanie.

15. Použitie podľa nároku 14, kde prostriedkom je masť, lotion alebo krém.

16. Spôsob profylaxie alebo liečenia zápalového dermatologického stavu, ktorý zahrňuje podávanie muramylpeptidovej zlúčeniny inej ako 3-0-[N-acetylmuramyl-L-lyzyl-D-izoglutaminyl]-1,2-di-O-palmitoyl-sn- glycerol pacientovi.

17. Spôsob podľa nároku 16, kde muramylpeptidová zlúčenina je zlúčenina definovaná v niektorom z nárokov 2 až 8.

18. Spôsob podľa nároku 16 alebo nároku 17, kde zápalový dermatologický stav je psoriáza.

19. Spôsob podľa nároku 18, kde psoriáza je diskoidná alebo plakálna psoriáza, flexulárna psoriáza, skalpálna psoriáza, palmárna/plantárna psoriáza, kvapková psoriáza, erytrodermálna psoriáza alebo pustulárna psoriáza, psoriatická artritída alebo zahrňuje zmeny na nechtoch následkom psoriázy.

20. Spôsob podľa niektorého z nárokov 16 až 19, kde muramylová zlúčenina je podávaná v dennej dávke od 0,1 do 100 mg.

21. Spôsob podľa nároku 20, kde denná dávka je od 0,5 do 50 mg.

22. Spôsob podľa nároku 21, kde denná dávka je od 2 do 30 mg.

23. Spôsob podľa nároku 22, kde denná dávka je od 2 do 20 mg.

24. Spôsob podľa niektorého z nárokov 16 až 23, kde muramylpeptidová zlúčenina je podávaná po dobu 1 až 60 dní.

25. Spôsob podľa nároku 24, kde muramylpeptidová zlúčenina je podávaná po dobu 1 až 30 dní.

26. Spôsob podľa nároku 25, kde muramylpeptidová zlúčenina je podávaná po dobu 1 až 14 dní.

27. Spôsob podľa niektorého z nárokov 16 až 26, kde muramylpeptidová zlúčenina je podávaná spoločne s aspoň jedným terapeutickým prostriedkom používaným pri ošetrení alebo profylaxii zápalových dermatologických stavov.

28. Spôsob podľa nároku 27, kde dva prostriedky sú podávané súčasne, oddelene alebo následne.

29. Farmaceutická kompozícia obsahujúca muramylpeptidovú zlúčeninu, inú ako 3-0-[N-acetylmuramyl-L-lyzyl-D-izo- glutaminyl]-1,2-di-O-palmitoyl-sn-glycerol spolu s aspoň jedným iným terapeutickým prostriedkom používaným na ošetrenie alebo profylaxiu zápalových dermatologických stavov pre súčasné,

oddelené alebo následne použitie pri ošetrení alebo profylaxii zápalových stavov.

30. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 29, modifikovaná jedným alebo viacerými znakmi z nárokov 2 až 10.

31. Farmaceutický prostriedok podľa nárokov 29 až 30, kde druhým terapeutickým činidlom je kyselina salicylová, síran horečnatý alebo derivát vitamínu A.

Obrázky

Obrázok 1

Účinok GMDP na hojenie psoriatických poškodení

