

2239/97

2000

Gyógyszerhatóanyagok foszfokolin-származékai

775 14

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás gyógyszerhatóanyagok biológiai hozzáférhetőségének javítására oly módon, hogy a hatóanyagot egy vagy több foszfokolin egységgel konjugálják, és a foszfokolinnal konjugált biológiai hatékony anyagot feltárják.

A találmány kiterjed az ilyen hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre.

jelöl. díjaz.: —

af

2235/97



A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Gyógyszerhatóanyagok foszfokolin-származékai

A találmány tárgya eljárás biológiailag hatékony anyagok biológiai hozzáférhetőségének növelésére oly módon, hogy ezeket foszfokolinnal konjugáljuk. A találmány kiterjed az ilyen anyagokat tartalmazó készítményekre.

A farmakológiai és terápiás anyagok emlősöknek történő szokásos adagolását gyakran korlátozzák a felvételt akadályozó kémiai és fizikai gátak, valamint az adagolt anyag felvételt követő gyors metabolikus inaktiválódása. A legtöbb biológiailag hatékony anyagot orálisan adagolnánk, ha ezt nem akadályozná meg a gyomor extrém pH

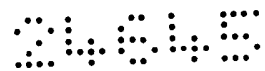
értéke, a proteolitikus és más emésztőenzimek bélben kifejtett hatása, valamint a gasztrointesztinális membránoknak a hatóanyaggal szemben mutatott átjárhatatlansága.

Az érzékeny farmakológiai anyagok orális adagolását úgy oldották meg, hogy a hatóanyaggal együtt a bélfalak átjárhatóságát mesterségesen növelő segédanyagot (például rezorcinolt és nem-ionos felületaktív anyagot, így polioxi-etilén-oleil-étert és n-hexadecil-polietilén-étert) vagy az enzimes bontást akadályozó enzim inhibitorot (például hasnyálmirigy tripszin inhibitorot, diizopropil-fluor-foszfátot (DFP) és trazilolt) adagolnak, vagy a hatóanyagot liposzómákba vagy más szállítóeszközbe kapszulázzák.

A legtöbb terápiás hatóanyag azonban az adagolás módjától függetlenül a test szöveteivel vagy folyadékaival érintkezve a májban gyorsan inaktiválódik, amit „első áthaladás effektus”-nak nevezünk. Különösen az orálisan adagolt anyagokra érvényes, hogy a máj vérkeringésén keresztül gyorsan a májba kerülnek. Az oxidázok, I-fázisú enzimek és más, májban található enzimek vegyes akciójának hatására a legtöbb vegyület hatástalan glükuronid, hippurát, glicil és acetil-származékká alakul, amelyek a vesében gyorsan kiválnak.

Szükség van ezért olyan eljárás és készítmény kidolgozására, amely a potenciális terápiás anyagoknál lehetővé teszi a bélben történő gyors felszívódást és megakadályozza a májban az első áthaladással járó inaktiválódást.

Meglepő módon azt találtuk, hogy egy sor biológiailag hatékony anyag foszfokolinnal történő konjugálásával, ami foszfodiészter kötéssel alakul ki, lényegesen



növelhető az ilyen anyagok biológiai aktivitása és/vagy biológiai hozzáférhetősége.

A találmány tárgya ezért eljárás farmakológiai anyagok biológiai hozzáférhetőségének növelésére, amelynek során az anyagot egy vagy több foszfokolin egységgel konjugáljuk, és a foszfokolinnal konjugált biológiailag hatékony anyagot feltárjuk.

A találmány tárgya továbbá szteroidhiány betegségben szenvedő emlősök kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely foszfokolinnal konjugált hatóanyagot tartalmaz, ahol a hatóanyag lehet tesztoszteron, ösztradiol és etiokolanolon, gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá olyan készítmény, amely ösztradiol foszfokolin-származékát tartalmazza.

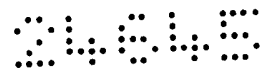
A találmány tárgya továbbá olyan készítmény, amely tesztoszteron foszfokolin-származékát tartalmazza.

A találmány tárgya továbbá csontritkulás kezelésére alkalmas készítmény, amely ösztradiol foszfokolin-származékát tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá asztma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, amely teofillin foszfokolin-származékát tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett.

A találmány tárgya továbbá készítmény, amely teofillin foszfokolin-származékát tartalmazza.

A találmány értelmében a foszfokolinnal konjugált anyag vagy egy anyag foszfokolin-származéka azt jelenti,



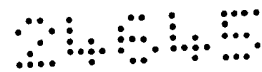
hogy az adott anyag foszfodiészter kötésen keresztül kovalens kötéssel egy foszfokolin egységhez kapcsolódik.

A foszfokolinnal konjugált hatóanyaggal kapcsolatban említett „lényegesen javított biológiai aktivitás” azt jelenti, hogy a konjugált hatóanyag biológiai aktivitása legalább 5-10-szer nagyobb, mint az azonos módon adagolt konjugálatlan vegyület hatékonysága.

A találmány lényege tehát farmakológiai hatóanyagok biológiai hozzáférhetőségének növelése oly módon, hogy ezeket az anyagokat foszfodiészter kötésen keresztül egy foszfokolin egységhez konjugáljuk.

A foszfokolin a biológiai membránok általános komponense, amely általában foszfatidil formájában, vagyis foszfodiészter kötésen keresztül diacil-glicerinhez kapcsolódva fordul elő. A két legáltalánosabb foszfokolin tartalmú molekula a lecitin és a szfingomielin. Mindkét vegyület C foszfolipázzal hidrolizálható a foszfokolin foszfodiészter kötésénél, és így diacil-glicerin és ceramidok szabadulnak fel. Fontos, hogy az élelmiszerekben előforduló lecitin és szfingomielin a gasztrointesztinális traktusban felszívódik, beépül a HDL- és LDL-koleszterinbe, ezeket az anyagokat a vér a májban bekövetkező jelentős első áthaladási bomlás nélkül szállítja.

Ha a lipofil vegyületeket a találmány értelmében egy vagy több foszfokolin egységgel konjugáljuk, akkor fokozódik ezen vegyületek hidrofil jellege anélkül, hogy befolyásolnánk a biológiai membránokon történő áthatoló képességet. Anélkül, hogy egy adott emlélethez kívánnánk kötni magunkat, feltételezzük, hogy a foszfokolin konju-



gáció a legtöbb esetben elfedi a konjugált anyag biológiai hatékonyságát. A foszfokolin konjugátum addig marad konjugált formában, amíg találkozik a keringésben és a célszövetekben található olyan enzimekkel, mint a C foszfolipáz, szfingomielináz és nem-specifikus észteráz. Ezek az enzimek eltávolítják a foszfokolin egységet, és felszabadítják az eredeti anyagot, amely így kifejtheti biológiai hatékonyságát. Ez azt jelenti, hogy a foszfokolin hozzáadásával az anyagot megvédjük a májon történő első áthaladáskor bekövetkező inaktiválódástól, és lehetővé tesszük, hogy az anyag elérje a vérkeringésben vagy a perifériás szövetekben kitűzött célpontját.

A találmány szerinti megoldásban alkalmazható farmakológiai anyagokra nem korlátozó jellegű példaként említhetők a lipofil vegyületek, amelyek a biológiai folyadékokban gyengén oldódnak, valamint a májban gyorsan hippurát, glükuronát vagy más származékká alakuló vegyületek. Alkalmazhatók továbbá az olyan vegyületek, amelyeket a farmakológiában, elsősorban az orálisan adagolható hatóanyagok között nem tartanak nyilván, mivel oldékonysági, felszívódási vagy metabolikus problémákat okoznak. A találmány szerinti megoldásban alkalmazható anyagokkal szemben csak annyi követelmény támasztható, hogy

- 1) szabad alkoholcsoporttal rendelkezzen, amelyhez kapcsolódhat a foszfokolin egység, és
- 2) a kapott foszfodiészter kötés C foszfolipáz vagy más emlős észteráz enzimmel hasítható legyen.



A találmány szerinti megoldásban alkalmazható farmakológiai anyagokra példaként említhetők a szteroidok, katechol-aminok, így epinefrin vagy norepinefrin, prosztaglandinok, így prosztaglandin E1 vagy E2, leukotriének, így leukotrién B4, C4 vagy D4, valamint peptidek. A találmány szerinti megoldásban azok a peptidek alkalmazhatók, amelyek szerin vagy treonin maradékot tartalmaznak, és előnyösen legfeljebb 10-15 aminosav maradékból állnak. Ilyen például a leutinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH), amely 10 aminosavból álló peptid, valamint ennek analógjai. Farmakológiai anyagként előnyösen alkalmazható a tesztoszteron (Sigma, St. Louis, MO, USA), etiokolanolon (Sigma), ösztradiol (Sigma) és dehidroepiandroszteron (Sigma). Ezek a szteroidok orálisan adagolva csak korlátozott hatékonysággal rendelkeznek.

A találmány értelmében a hatóanyagot a szokásos módon alakítjuk foszfokolin-származékká. Előnyösen úgy járunk el, hogy a foszfokolint (Sigma Chemicals, St. Louis, MO, USA) oldható karbodiimiddel, előnyösen 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-karbodiimid-hidrokloriddal (EDAC, Sigma) reagáltatjuk aktív észter kondenzációs reakcióban. Ennek során előnyösen alkalmazható a fent említett karbodiimid, mivel a foszfokolinhoz hasonlóan vízben oldódik. Az aktív foszfoészter intermediert ezután egy farmakológiai hatóanyaggal reagáltatjuk, amelynek során a kívánt foszfokolin-észtert kapjuk. A reakciót részletesen az 1. példában ismertetjük. Foszfokolint vízben EDAC-vel reagáltatunk, amelynek során aktív észtert kapunk. Ezt például tesztoszteronnal, vagy más biológiai hatóanyaggal

reagáltatjuk, amikor is tesztoszteron esetében a következő észterezett terméket kapjuk:

O

Me₃N-CH₂CH₂-O-P-O-tesztoszteron

O

A kapott termék vízben várhatóan jól oldódik, és így könnyen elválasztható a kiindulási anyagtól. Az elválasztás megvalósítható extrahálással vagy más elválasztási módszerekkel, így flash kromatográfiás eljárással, vékonyrétegkromatográfiás eljárással vagy HPLC eljárással.

A foszfokolin-származék előállításához eljárhatunk úgy is, hogy a szteroidot, peptidet vagy más hatóanyagot DPPP segítségével foszforilezzük, amelynek során foszfát-észtert, például tesztoszteron-foszfátot kapunk, amit komplexálószerként EDAC alkalmazása mellett kolinnal kapcsolunk.

A találmány értelmében foszfokolinnal konjugált hatóanyag fokozott biológiai hatékonyságot és/vagy fokozott biológiai hozzáférhetőséget mutat. Így például, az etiokolanolon glükuronid kialakulása közben emlősök májában lebomlik. Orális adagolás után az összes szabad etiokolanolon mintegy 99 %-a inaktiválódik a májon történő minden egyes áthaladás során. Ha az etiokolanolont orálisan adagoljuk, akkor az felszívódik a gasztrointesztinális traktusban, és a keringéssel közvetlenül a májba kerül. Ennek következtében az adagolt hatóanyag csak töredéke képes a biológiai hatás kiváltására. Ezzel ellentétben, a foszfokolinnal konjugált etiokolanolon kis sűrűségű lipoprotein (LDL) és nagy sűrűségű lipoprotein (HDL)

koleszterin kialakulása közben megkötődik, és a májon történő első áthaladás során nem bomlik. A feltételezések szerint a foszfokolinnal konjugált etiokolanolon a májon történő mindenegyus áthaladás során mintegy 80 %-ban nem bomlik. A foszfokolin egység észterázzal, így C foszfolipázzal vagy szfingomielinázzal történő eltávolítása után az eredeti vegyület képes arra, hogy a célbavett szövetben megkötődjön és ott hatását kifejtse. A glükuronid-származékká történő átalakulás csak akkor következik be, ha a vegyület a foszfokolin egység eltávolítása után visszakerül a májba.

A találmány értelmében foszfokolinnal konjugált hatóanyagok bármely ismert módon adagolhatók, így orálisan, intravénásan, intramuszkulárisan, szubkután, inhalálással, aeroszol formájában vagy topikálisan. A találmány szerinti megoldás különösen előnyösen alkalmazható olyan vegyületeknél, amelyek konjugálatlan állapotban orálisan nem adagolhatók.

A találmány értelmében foszfokolinnal konjugált hatóanyagok hatékonysága a következő vizsgálattal ellenőrizhető:

A kiindulási hatóanyag és ennek foszfokolin-származéka a kísérleti állatnak, például patkánynak, egérnek, nyúlnek vagy tengerimalacnak tetszőleges módon adagolható. Az adagolás után időnként szérumszintet veszünk, mérjük a kiindulási hatóanyag és a konjugált hatóanyag szintjét, és ezeket az adatokat összehasonlítjuk. Szakember számára nyilvánvaló, hogy a mérési módszer az alkalmazott hatóanyagtól függ. Szteroidok vagy peptidek ese-

tében a szérumszint meghatározásához alkalmazható HPLC eljárás, vékonyrétegkromatográfiás eljárás vagy immunoassay vizsgálat. Ivari hormonok vizsgálata esetén szükség lehet arra, hogy a kísérleti állatok ivarmirigyét a vizsgálat előtt eltávolítsuk, és így megakadályozzuk a vizsgált hatóanyag endogén termelését. Előnyösek azok a hatóanyagok, amelyek szérumszintje jelentős mértékben növekszik foszfokolin alkalmazása esetén vagy amelyek alternatív uton, például orálisan adagolva könnyebben eléri a terápiásan hatékony szérumszintet.

Egy második fázisban a kiindulási hatóanyagot és annak foszfokolin-származékát kísérleti állatoknak adagoljuk, és hosszabb időn keresztül összehasonlítjuk a vegyületek fiziológiai hatását. Így például, etiokolanolon és foszfokolin-származéka esetében mérjük a súlygyarapodás mértékét és az alapvető metabolikus sebesség változását. Az ösztradiolt és foszfokolin-származékát szondán keresztül adagoljuk petefészkétől megfoszfott egereknek vagy patkányoknak és mérjük a méh tömegének változását, a mell fejlődését és az ösztradiol vérszintjét. A tesztoszteront és foszfokolin-származékát orálisan adagoljuk kasztrált egereknek és patkányoknak, és mérjük az ondóhólyag és a prosztata méretének változását, valamint az emelőizom változását. A teofillint és foszfokolin-származékát orálisan adagoljuk patkányoknak, és 6 órán keresztül mérjük a vérszintet. Ezekből a vizsgálatokból meghatározható, hogy mennyivel hatékonyabba a foszfokolin-származék, mint az eredeti hatóanyag. Ez azt jelenti, hogy a konjugált vegyülettel kisebb dózis esetén érhető el

azonos válasz, mint az eredeti hatóanyaggal. Ez a nagyobb hatékonyság mértéke. Előnyösek azok a vegyületek, amelyeknél a funkcionális végpont lényegesen kisebb a foszfokolin-származék esetében, mint az eredeti hatóanyagnál.

A találmány értelmében előnyösen úgy járunk el, hogy tesztoszteront tesztoszteron-17-foszfokolinná, és ösztradiolt ösztradiol-3-foszfokolinná vagy ösztradiol-17-foszfokolinná alakítunk. Hasonlóképpen, a teofillint teofillin-foszfokolinná alakítjuk. Ezeket a vegyületeket gyakran alkalmazzák különböző hormonhiányos betegségek esetén és más betegségek terápiájában. A teofillint asztma kezelésére, az ösztradiolt csontritkulás kezelésére, és az etio-kolanolont vérképzőszerként, fogyasztószerként és a diabétiкус vércukorszintet csökkentő szerként alkalmazzák. Ezek a származékok felhasználhatók továbbá az epinefrin szint fokozására.

A találmány kiterjed a fenti hatóanyagok foszfokolin-származékát tartalmazó gyógyszerkészítményekre és dózisformákra. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények további komponensként adott esetben gyógyszerészeti hordozóanyagot, hígítóanyagot, szolubilizálószer vagy emulgeálószer, valamint ismert sókat tartalmaznak.

A találmány értelmében foszfokolinnal konjugált hatóanyagok gyógyszerkészítmény formájában felhasználhatók emlősök kezelésére. A legalább egy hatóanyagként találmány szerint foszfokolinnal konjugált hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények további komponensként adott esetben gyógyszerészeti hordozóanyagot, hígítóanyagot, töltőanyagot, sőt és más adalékanyagot tartal-

maznak az adott dózisformától függően. Így például parenterálisan előnyös dózisforma a steril izotóniás sóoldat, 0,5n nátrium-klorid oldat vagy 5 % dextróz oldat. Az orális dózisformáknál szuszpendálószerként előnyösen alkalmazható a metil-cellulóz vagy karboxi-metil-cellulóz puffertolt sóoldatban vagy ciklodextrán oldatban.

Az egyedi dózis vagy dózisforma önmagában tartalmazhat a hatékony mennyiségnél kevesebb foszfokolinnal konjugált hatóanyagot is, mivel a szükséges hatékony mennyiség elérhető több dózisforma adagolásával is.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

1. példa

Foszfokolin-származékok előállítására

1. módszer

0,1 mól foszfokolint (Sigma) 100 ml piridinben (Fisher, VWR) elkeverünk 0,1 mól morfolinnal (Sigma), és 0,1 mól DDC-vel (Sigma), és a kevertetést 6 órán keresztül nitrogén vagy argon atmoszférában folytatjuk. Ezután a kapott komplexhez 0,1 mól szteroidot (etiokolanolon, ösztradiol, tesztoszteron) adagolunk kevertetés közben. Az elegyet további 3 órán keresztül kevertetjük, majd 1 liter jeges vízzel hígítjuk. Az oldhatatlan N,N'-diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, és a vizes frakciót négyszer 0,5 térfogatrész etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátot 0,1 térfogatrész telített sóoldattal mosva eltávolítjuk a piridint. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, és

az oldószert szűréssel eltávolítjuk. A terméket LH-20 tölteten végzett oszlopkromatografálással vagy preparatív HPLC eljárással izoláljuk.

2. módszer

0,1 mól foszfokolint, 0,1 mól fenti szteroidot és 0,12 mól DCC-t 100 ml piridinben (VWR) 6 órán keresztül 80 °C hőmérsékleten kevertetünk nitrogén atmoszférában. Az oldatot 600 ml vízzel hígítjuk, és a fent leírt módon feldolgozzuk.

3. módszer

0,1 mól tesztoszteront vagy más szteroidot vagy prosztoglandint POCl_3 -mal reagáltatunk piridinben, amelynek során szteroid-szulfátot kapunk. A terméket piridinben szárítjuk, majd 0,1 mól EDAC reagenssel reagáltatjuk pH = 7,0 értéken. A terméket a fent leírt módon tisztítjuk.

A kapott vegyületeket HPLC eljárással analizálva meghatározzuk a tisztaságot, NMR eljárással analizálva meghatározzuk a szerkezetet, és a vegyületeket UV és IR spektrum alapján azonosítjuk. A diészter hasítását foszfátazzal (C lipáz) elvégezve meghatározhatjuk a szerkezeti azonosságot.

2. példa

Tesztoszteron és foszfokolin-származékának farmakokinetikája

Mintegy 5 g tesztoszteron foszfokolin-származékot 20 ml pufferolt sóoldatban vagy 20 ml 40 tömeg%-os, sóoldatban felvett ciklodextrán oldatban oldunk, és orálisan humán önkénteseknek adagoljuk. Alternatív módon, 5 mg tesztoszteront karboxi-metil-cellulóz szuszpendáló közegben szuszpendálunk, összekeverjük, és orálisan adagoljuk. Az adagolás után 30, 60, 120, 240, 360 és 720 perccel vérmintát veszünk, és mérőcsövekbe töltjük. A vérmintát centrifugáljuk, és az összegyűjtött plazmát alikvot részletekben mikrocentrifugáló csövekbe helyezzük. A minták tesztoszteron tartalmát standard RIA készlettel (Diagnostics Product Corp., Tarzana, CA, USA) két párhuzamosban mérjük.

3. példa

Foszfokolin-származékok biológiai hatékonyságának mérése

Orálisan adagolt ösztradiol és ösztradiol-foszfokolin biológiai hatékonyságát petefészküktől megfosztott egereken vagy patkányokon mérjük. Ezenkívül, más kísérleti állatokat elaltatunk, és a szteroid foszfokolin-származékát vagy a szabad szteroidot intraperitoneálisan (IP) adagoljuk. Két nap elteltével az állatokat megöljük, és izoláljuk a negyedik és kilencedik lágyéki mellszövetet. Ezzel egyidejűleg eltávolítjuk és lemérjük a méhet. Feltételezhető, hogy orális vagy IP adagolás esetén a foszfokolin-származék hatékonyabb, mint az eredeti szteroid.

Ösztradiolt és foszfokolin-származékát szondán keresztül petefészküktől megfosztott egereknek vagy patkányoknak adagolunk, és mérjük a méh tömegének változását, a mell fejlődését és a vér ösztradiol szintjét. Az ösztradiolt RIA készlettel (Diagnostics Product Corp., Tarzana, CA, USA) mérjük.

Tesztoszteront és foszfokolin-származékát orálisan adagoljuk kasztrált hím egereknek vagy patkányoknak, és mérjük az ondóhólyag és a prosztata méretének változását és az emelőizom változását. Ezenkívül, RIA készlettel (Diagnostics Product Corp., Tarzana, CA, USA) mérjük a tesztoszteron mennyiségét a vérben. A vegyületeket UKV eljárással jellemezzük. A választ IP injekció után mérjük.

Teofillint és foszfokolin-származékát orálisan adagoljuk patkányoknak, és 6 órán keresztül mérjük a teofillin mennyiségét a vérben RIA készlettel (Diagnostics Product Corp., Tarzana, CA, USA).

Ezekből a kísérletekből meghatározható, hogy a foszfokolin-származék sokkal hatékonyabb, mint az eredeti hormon, vagyis kisebb hatással érhető el ugyanolyan válasz, mint az eredeti hatóanyaggal. A mérések tehát nagyobb hatékonyságot igazolnak.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás egy gyógyszerhatóanyag biológiai hozzáférhetőségének javítására, *azzal jellemezve, hogy*

a hatóanyagot egy vagy több foszfokolin egységgel konjugáljuk, és

a foszfokolinnal konjugált, biológiailag hatékony anyagot feltárjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* olyan hatóanyagot alkalmazunk, amely konjugátlan formában a befogadó emlős máján először áthaladva inaktiválódik.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* hatóanyagként szteroidot, peptidet, prosztaglandint, katecholamint és/vagy leukotriént alkalmazunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* szteroidként tesztoszteront, etiokolanolont, ösztradiolt és/vagy dehidroepiandroszteront alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* szteroidként tesztoszteront alkalmazunk.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy* szteroidként ösztradiolt alkalmazunk.

7. Szteroidhiányos betegségben szenvedő emlős kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* foszfokolinnal konjugált hatóanyagot tartalmaz, ahol a hatóanyag lehet tesztoszteron, ösztradiol és/vagy etio-kolanolon, gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett.

8. Csontritkulás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* ösztradiol foszfokolin-származékát tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett.

9. Készítmény, *azzal jellemezve, hogy* ösztradiol foszfokolin-származékát tartalmazza.

10. Asztma kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve, hogy* teofillin foszfokolin-származékát tartalmazza gyógyszerészeti hordozóanyag vagy hígítóanyag mellett.

11. Készítmény, *azzal jellemezve, hogy* tesztoszteron foszfokolin-származékát tartalmazza.

12. Készítmény, *azzal jellemezve, hogy* teofillin foszfokolin-származékát tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10.

Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

