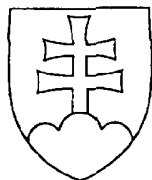


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285897

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

A61K 31/21

A61P 9/00

A61P 37/00

C07C 69/00

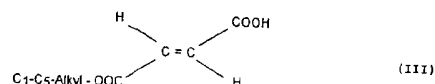
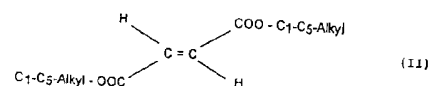
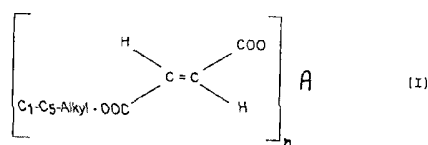
- (21) Číslo prihlášky: **415-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **1. 4. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 10. 2007**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2007**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **197 21 099.6**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 5. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 12. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **14. 9. 2007**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP98/01894**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/52549**

- (73) Majiteľ: **FUMAPHARM AG, Luzern, CH;**
(72) Pôvodca: **Joshi Kumar Rajendra Dr., Zürich, CH;**
Strebel Hans-Peter Dr., Muri, CH;
(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie derivátov kyseliny fumarovej**

(57) Anotácia:

Opisuje sa použitie monoalkylesterov kyseliny fumarovej vzorca (I) vo forme solí buď samotných, alebo v kombinácii s dialkylfumarátom vzorca (II) alebo aspoň jedného alkylhydrogenfumarátu vzorca (III), prípadne v zmesi s dialkylfumarátom vzorca (II) na výrobu liečiva alebo na výrobu farmaceutického prostriedku na ošetrovanie polyartritídy, sklerózy multiplex a odmietnutia štepov príjemcom, juvenilného diabetu, Hashimotovej tyreoiditídy, Basedovej choroby, systémového lupus erythematosus, Sjögrenovho syndrómu, zhubnej anémie a chronickej aktívnej (lupoidnej) hepatitídy.



SK 285897 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia určitých monoalkylesterov kyseliny fumarovej vo forme solí buď samotných, alebo spolu s dialkylfumarátom, alebo aspoň jedného alkylhydrogenfumarátu, prípadne v zmesi s dialkylfumarátom na výrobu liečiva alebo na prípravu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie polyartritídy, sklerózy multiplex a odmietania štepov príjemcom, juvenilného diabetu, Hashimotovej tyreoiditídy, Gravesovej choroby (Gravesova choroba alebo Basedova choroba), systémového lupus erythematosus (SLE), Sjögrenovho syndrómu, zhubnej anémie a chronickej aktívnej (= lupoidnej) hepatitídy.

Doterajší stav techniky

Farmaceutické prostriedky, ktoré po podaní v priebehu biologického odbúrania ústia do cyklu kyseliny citrónovej alebo do tohto cyklu patria, majú stále sa zvyšujúcu terapeutickú hodnotu, najmä pri podávaní vo vysokých dávkach, pretože môžu mierniť alebo liečiť kryptogénne podmienené choroby.

Tak kyselina fumarová má inhibičný účinok na rast nádorov Ehrlich ascites pri myšiach, znižuje toxické pôsobenie mitomycínu C a aflatoxínu (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol. 29, str. 2839 až 2844, 1980, Gann. 72, str. 777 až 782, 1981; Cancer Res. 36, str. 1900 až 1903, 1976) a má protilupienkové a antimikrobiálne pôsobenie (C. N. Huhtanen, J. Food Sci., 48, str. 1574, 1983; M. N. Islam, americký patentový spis číslo 4 346 118 z 24. augusta 1982; C. A. 97, 161 317b, 1982).

Pri parenterálnom, dermálnom a obzvlášť perorálnom podaní majú vysoké dávky kyseliny fumarovej alebo jej derivátov, napríklad dihydroxyfumarová kyselina, fumaramid a fumaronitril tak neprijateľne vážne vedľajšie účinky a tak vysokú toxicitu (P. Holland, R. G. White, Brit. Dermatol. 85, str. 259 až 263, 1971; M. Hagedorn, K. W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res. 254, str. 67 až 73, 1975) vo väčšine prípadov, že sa doteraz od väčšiny takýchto terapií muselo upustiť.

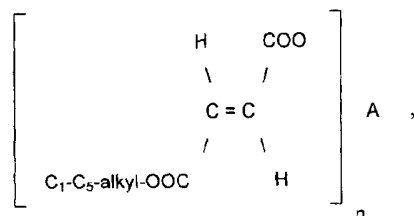
Už v európskej zverejnenej prihláške vynálezu č. 188 749 sa opisujú deriváty kyseliny fumarovej a farmaceutické prostriedky, ktoré ich obsahujú, na ošetrovanie lupienky. Z nemeckého patentového spisu číslo DE-A-25 30 372 sú známe farmaceutické prostriedky na ošetrovanie lupienky, ktoré obsahujú zmes kyseliny fumarovej a ďalších derivátov kyseliny fumarovej. Obsah voľnej kyseliny fumarovej v týchto prostriedkoch je nevyhnutný.

Nemecký patentový spis č. DE-A-26 21 214 opisuje lieky na ošetrovanie lupienky, ktoré ako účinnú látku obsahujú monoetyléster kyseliny fumarovej a jej minerálnych solí. V publikácii Hautartz (str. 279 až 285, 1987) sa opisuje použitie solí monoetylésteru kyseliny fumarovej (vápenatých, zinočnatých a horečnatých) a dimetylésteru kyseliny fumarovej na ošetrovanie lupienky. Z európskeho patentového spisu č. EP 0 312 697 B1 sú známe farmaceutické prostriedky na ošetrovanie lupienky, psoriatickej artritídy, neurodermitídy a enteritis regionalis Crohn, ktoré obsahujú zmes monoalkylesterových solí kyseliny fumarovej a diesteru kyseliny fumarovej.

V súčasnosti sa s prekvapením pri *in vitro* testoch a pri pokusoch na zvieratách zistilo, že ošetrovanie polyartritídy, sklerózy multiplex a odmietania štepov príjemcom je možné farmaceutickými prostriedkami na báze derivátov kyseliny fumarovej.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie aspoň jednej alebo viacerých zlúčenín zo súboru zahrňujúceho sodné, draselné, vápenaté, horečnaté, zinočnaté a železnaté soli monoalkylesterov kyseliny fumarovej všeobecného vzorca

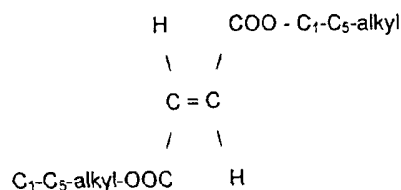


kde znamená

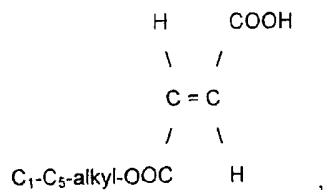
A dvojmocný kation zo súboru zahrňujúceho kation vápenatý, horečnatý, zinočnatý alebo železnatý, alebo jednomocný kation zo súboru zahrňujúceho kation sodný a draselný a

n je číslo 1 alebo 2 podľa typu kationu,

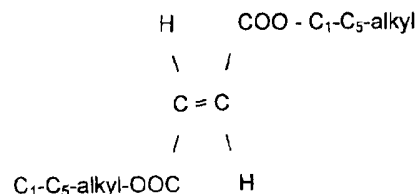
prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



alebo jednej alebo viacerých zlúčenín zo súboru alkylhydrogenfumarátov všeobecného vzorca



prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



a prípadne s obvyklými farmaceuticky vhodnými pomocnými látkami a nosičmi na výrobu liečiva na liečenie autoimunitných ochorení, ktoré sú vybrané zo súboru pozostávajúceho z polyartritídy, sklerózy multiplex, odmietania štepov príjemcom, juvenilného diabetu, Hashimotovej tyreoiditídy, Gravesovej choroby alebo Basedovovej choroby, systémového lupus erythematosus, Sjögrenovho syndrómu, zhubnej anémie a chronickej aktívnej (= lupoidnej) hepatitídy.

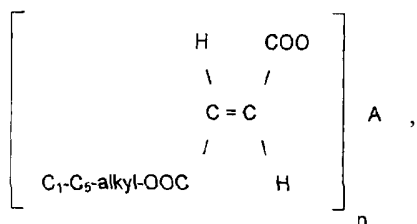
Výhodné uskutočnenie tohto vynálezu spočíva v použití, pri ktorom ide o vápenatú soľ monometylésteru kyseliny fumarovej alebo monoetylésteru kyseliny fumarovej.

Iné výhodné uskutočnenie tohto vynálezu spočíva v použití, pri ktorom ide o jednu alebo niekoľko vápenatých, horečnatých a zinočnatých solí soľ monoetylésteru kyseliny fumarovej v zmesi s dimetylfumarátom.

Ešte iné výhodné uskutočnenie tohto vynálezu spočíva v použití na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, pri ktorom ide o vápenatú soľ monoalkylesteru kyseliny fumarovej v množstve 10 až 300 mg, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 10 až 300 mg alebo ide o 10 až 290 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej a 290 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 20 až 300 mg, alebo ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 1 až 50 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 20 až 300 mg, ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 250 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov horečnatej soli monoalkylesteru fumarovej kyseliny a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 30 až 300 mg.

Výhodné uskutočnenie tohto vynálezu spočíva v opísanom použití, pri ktorom liečivo je vo forme mikrotabletiiek alebo peliet, ktorých veľkosť alebo stredný priemer je v oblasti od 300 do 2000 μm , obzvlášť od 500 do 1500 μm . Výhodne sú pritom mikrotabletky alebo pelety vybavené povlakom odolným proti žalúdočným šťavam.

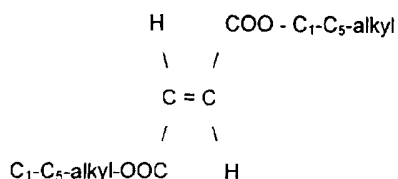
Predmetom tohto vynálezu je ďalej použitie jednej alebo viacerých zlúčenín zo súboru zahrnujúceho sodné, draselné, vápenaté, horečnaté, zinočnaté a železnaté soli monoalkylesterov kyseliny fumarovej všeobecného vzorca



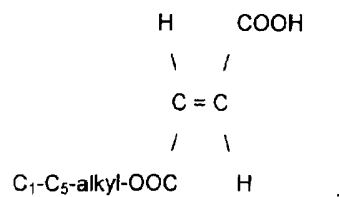
kde

A znamená dvojmocný kation zo súboru zahrnujúceho kation vápenatý, horečnatý, zinočnatý a železnatý alebo jednomocný kation zo súboru zahrnujúceho kation draselný alebo sodný a

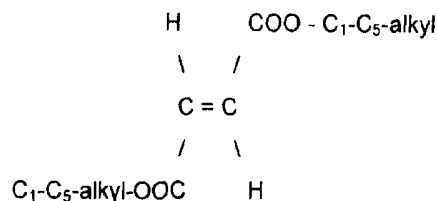
n je číslo 1 alebo 2 podľa typu katiónu, prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



alebo jednej, alebo viacerých zlúčenín zo súboru alkylhydrogenfumarátov všeobecného vzorca



prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



a prípadne s obvyklými farmaceuticky vhodnými pomocnými látkami a nosičmi na výrobu farmaceutického prostriedku vo forme peliet alebo mikrotabletiiek na liečenie autoimunitných ochorení, ktoré sú vybrané z vymedzeného súboru.

Výhodné uskutočnenie tohto vynálezu v takom prípade spočíva v použití, pri ktorom ide o vápenatú soľ monometylésteru kyseliny fumarovej alebo monoetylésteru kyseliny fumarovej.

Iné výhodné uskutočnenie tohto vynálezu v takom prípade spočíva v použití, pri ktorom ide o jednu alebo niekoľko vápenatých, horečnatých a zinočnatých solí soľ monoetylésteru kyseliny fumarovej v zmesi s dimetylfumarátom.

Ďalšie výhodné uskutočnenie tohto vynálezu v takom prípade spočíva v použití, pri ktorom

ide o vápenatú soľ monoalkylesteru kyseliny fumarovej v množstve 10 až 300 mg, pričom celková hmotnosť účinných látok je 10 až 300 mg alebo

ide o 10 až 290 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej a 290 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu, pričom celková hmotnosť účinných látok je 20 až 300 mg, alebo

ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 10 až 50 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinných látok je 20 až 300 mg, alebo

ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 250 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov horečnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinných látok je 30 až 300 mg.

Výhodné uskutočnenie tohto vynálezu spočíva v každom takom prípade v použití, pri ktorom veľkosť alebo stredný priemer peliet, alebo mikrotabletiiek je v oblasti od 300 do 2000 μm .

Iné výhodné uskutočnenie tohto vynálezu spočíva v každom takom prípade v použití, pri ktorom dávkovacia jednotka liečiva je vybavená povlakom odolným proti žalúdočným šťavam.

Ďalej sa uvádza podrobnejší opis tohto vynálezu v širších súvislostiach.

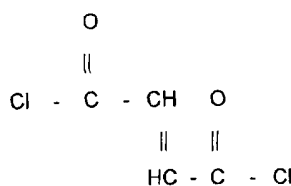
Výhodné prostriedky podľa vynálezu obsahujú 10 až 300 mg metylhydrogenfumarátu.

Na naštartovanie systémového ošetrovania rovnako ako na ukončenie postupným znižovaním dávky je vhodná nízka dávka, obsahujúca napríklad 30 mg dimetylfumarátu, 20 mg vápenatej soli monoetylfumarátu a 3 mg zinočnatej soli monoetylfumarátu, prípadne monometylfumarátu.

Na terapeutické dávkovanie po počiatkovej fáze sa používajú dávky obsahujúce napríklad 120 mg dimetylfumarátu, 87 mg vápenatej soli monoetylfumarátu a 3 mg zinočnatej soli monoetylfumarátu, prípadne monometylfumarátu.

Deriváty kyseliny fumarovej, obsiahnuté v prostriedkoch podľa vynálezu, sa pripravujú napríklad tak, že

a) zlúčenina vzorca



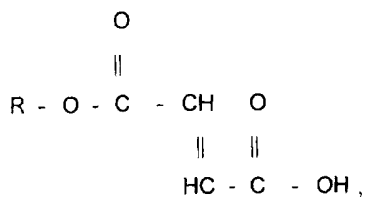
sa kondenzuje s 2 móli alkylalkoholu (ROH) známym spôsobom za získania diesteru, ktorý sa riadne hydrolyzuje za získania monoesteru alebo

b) sa kondenzuje s 1 mólom zodpovedajúceho alkylalkoholu (ROH) známym spôsobom za získania monochloridu kyseliny, ktorý sa hydrolyzuje za získania kyseliny alebo

c) kyselina fumarová sa priamo kondenzuje s 2 móli alkylalkoholu (ROH) známym spôsobom za získania príslušného diesteru, ktorý sa riadne hydrolyzuje za získania monoesteru, alebo

d) kyselina maleinová alebo anhydrid kyseliny maleinovej sa priamo kondenzuje s 1 až 2 móli zodpovedajúceho alkylalkoholu (ROH) známym spôsobom za získania monoesteru alebo diesteru a katalyticky sa izomerizuje za získania zodpovedajúceho derivátu kyseliny fumarovej.

Soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej sa môžu získať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca



kde znamená R alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, necháva reagovať s ekvivalentným mólovým množstvom hydroxidu alebo oxidu sodného, draselného, železitého, vápenatého, horečnatého alebo zinočnatého v toluéne a voda, vytvárajúca sa v priebehu reakcie, sa odstraňuje.

Podľa obzvlášť výhodného vyhotovenia sa používajú najmä lieky s nasledujúcimi účinnými látkami podľa uvedeného dávkovania a v uvedených pomeroch:

- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, ktoré obsahujú vápenatú soľ monometylésteru kyseliny fumarovej v množstve 10 až 300 mg, pričom je celkové množstvo účinnej látky 10 až 300 mg, alebo
- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, ktoré obsahujú 10 až

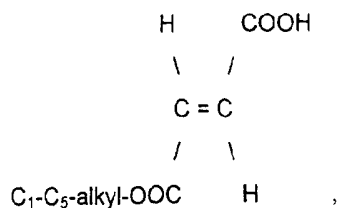
290 hmotnostných dielov vápenatej soli monometylésteru kyseliny fumarovej a 290 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu, pričom je celkové množstvo účinnej látky 20 až 300 mg,

- ďalej ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, ktoré obsahujú 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monometylésteru kyseliny fumarovej, 1 až 50 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monometylésteru kyseliny fumarovej, pričom je celkové množstvo účinnej látky 20 až 300 mg, alebo

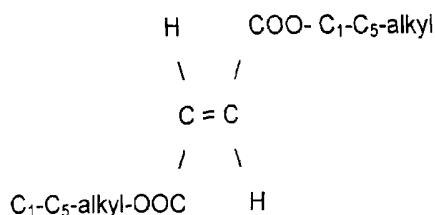
- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, ktoré obsahujú 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monometylésteru kyseliny fumarovej, 250 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov horečnatej soli monometylésteru kyseliny fumarovej a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monometylésteru kyseliny fumarovej, pričom je celkové množstvo účinnej látky 30 až 300 mg, alebo

- tiež ako farmaceutické prostriedky na orálne podanie s poťahom odolným proti žalúdočnej kyseline,

- ako farmaceutické prostriedky na ošetrovanie polyartritídy, sklerózy multiplex a odmietania štepov príjemcom na orálne podávanie vo forme peliet, mikrotabletiiek, kapsúl, granulátov a tabletiiek na kutánne a transdermálne podávanie vo forme masť, náplastí alebo vodičiek, na parenterálne podávanie vo forme vodných mikrodisperzií, emulzií olej vo vode alebo olejovitých roztokov, na rektálne podanie vo forme čapíkov a mikroklyziem, ako tiež ako farmaceutické prostriedky na ošetrovanie polyartritídy, sklerózy multiplex a odmietania štepov príjemcom, ktoré obsahujú jednu alebo niekoľko zlúčenín zo súboru zahrňujúceho voľné kyseliny monoalkylesterov kyseliny fumarovej všeobecného vzorca



prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



a nosič, pričom tieto prostriedky neobsahujú kyselinu fumarovú vo voľnej forme alebo

- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek, kapsúl alebo mikrotabletiiek, ktoré obsahujú alkyhydrogenfumarát v množstve 10 až 300 mg, pričom je celkové množstvo účinnej látky 10 až 300 mg alebo

- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek, kapsúl alebo mikrotabletiiek, ktoré obsahujú 10 až 290 hmotnostných dielov alkyhydrogenfumarátu a 290 až 10 hmotnostných dielov dialkylfumarátu, pričom je celkové množstvo účinnej látky 20 až 300 mg alebo ako

farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú voľnú kyselinu monometylfumarátu (metylhydrogenfumarát) alebo

- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek, kapsúl alebo mikrotabletiiek, ktoré obsahujú metylhydrogenfumarát v množstve 10 až 300 mg, pričom je celkové množstvo účinnej látky 10 až 300 mg, alebo
- ako farmaceutické prostriedky na orálne podávanie vo forme tabletiiek, kapsúl alebo mikrotabletiiek, ktoré obsahujú 10 až 290 hmotnostných dielov metylhydrogenfumarátu a 290 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu, pričom je celkové množstvo účinnej látky 20 až 300 mg alebo konečne
- ako farmaceutické prostriedky na ošetrovanie polyartritídy, sklerózy multiplex a odmietania štepov príjemcom na orálne podávanie vo forme mikropeliet, mikrotabletiiek, kapsúl, granulátov a tabletiiek na kutánne a transdermálne podávanie vo forme masť, náplastí, vodičiek a sprchovacích prostriedkov, na parenterálne podávanie vo forme vodných mikrod disperzií, emulzií olej vo vode alebo olejovitých roztokov, na rektálne podanie vo forme čapíkov a mikroklyziem.

Podľa výhodného vyhotovenia je veľkosť, prípadne stredný priemer peliet alebo mikrotabletiiek 300 až 2000 µm, najmä 500 až 1500 alebo 1000 µm.

Ďalším zvláštnym vyhotovením spôsobu podľa vynálezu je terapia cyklosporínom alternovaná aplikáciou charakterizovaných derivátov kyseliny fumarovej. To znamená, že jednotýždenná alebo niekoľkotýždenná cyklosporínová terapia je nasledovaná jednotýždennou alebo niekoľkotýždennou terapiou charakterizovanými derivátmi kyseliny fumarovej. Tým je možné známe silné vedľajšie účinky dlhodobého podávania cyklosporínu neočakávaným spôsobom drasticky znížiť.

Vynález objasňujú, nijako však neobmedzujú nasledujúce príklady prípravy výhodných liekov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Výroba tabliet potiahnutých filmom odolávajúcím žalúdočným kyselinám a obsahujúcich 100 mg vápenatej soli monoetylfumarátu, čo zodpovedá 71 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 10,000 kg soli monoetylfumarátu vápenateho, intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Pripraví sa zmes pomocných látok nasledujúceho zloženia: 21,000 kg derivátu škrobu (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 101®), 0,600 kg polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 25), 4,000 kg Primogelu®, 0,300 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®).

Prášková zmes ako celok sa zmieša s účinnou látkou, premieša sa a homogenizuje sa s použitím sita 200 a spracuje sa 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 25) známym spôsobom na spojivový granulat a v suchom stave sa zmieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 2 kg tzv. FST-komplexu obsahujúceho 80 % masť, 10 % kyseliny kremičitej a 10 % steáratu horečnatého.

Zmes sa známym spôsobom zlisuje na konvexné tablety s hmotnosťou 400 mg a s priemerom 10 mm. Namiesto klasického tabletovania sa môžu na výrobu tabletiiek použiť tiež iné spôsoby, ako sú priame tabletovanie alebo tavenie pevnej disperzie a rozprašovacie sušenie.

Odolnosť proti pôsobeniu žalúdočnej šťavy

Roztok 2,250 kg ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy (HPMCP, Pharmacoat HP 50) sa rozpustí v zmesi rozpúšťadiel obsahujúcej 2,50 l demineralizovanej vody, 13 l acetónu (Ph. Helv. VII) a 13 l etanolu (94 %) a do roztoku sa pridá 0,240 kg ricínového oleja (Ph. Eur. II). Roztok sa naleje alebo nastrieka po častiach na tabletové jadrá na potáhovej mise alebo sa nanesie v aparátúre s fluidizovanou vrstvou vhodnej štruktúry.

Po zodpovedajúcom zasúšení sa nanesie potáhový film. Táto potáhová hmota obsahuje 4,800 kg roztoku Eudragitu E 12,5 %, 0,340 kg masť (Ph. Eur. II), 0,520 kg oxidu titaničitého Cronus RN 56, 0,210 kg farebného laku ZLT-2 modrá (Siegle) a 0,120 kg polyetylenglykolu 6000 (Ph. Helv. VII) v zmesi rozpúšťadiel obsahujúcej 8,200 kg 2-propanolu (Ph. Helv. VII), 0,060 kg glyceríntriacetátu (Triacetin) a 0,200 kg demineralizovanej vody. Po homogénnom rozptýlení v potáhovej mise alebo vo fluidnej vrstve sa produkt usuší a leští sa známym spôsobom.

Príklad 2

Výroba kapsúl odolávajúcích žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 86,5 mg vápenatej soli monoetylfumarátu a 110,0 mg dimetylfumarátu, čo zodpovedá celkom 150 mg kyseliny fumarovej.

Intenzívne sa mieša 8,650 kg vápenatej soli monoetylfumarátu a 11,000 kg dimetylfumarátu so zmesou obsahujúcou 15,000 kg škrobu, 6,000 kg laktózy (Ph. Helv. VII), 2,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel®), 1,000 kg polyvinylpyrolidónu (Kollidon® 25) a 4,000 kg Primogelu® a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800.

Prášková zmes ako celok sa spracuje známym spôsobom s 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (Kollidon® 25) na spojivový granulat a v suchom stave sa zmieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 0,350 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®), z 0,500 kg steáratu horečnatého a z 1,500 kg masť (Ph. Helv. VII). Homogénna zmes sa plní do zodpovedajúcich kapsúl v množstve 500,0 mg, ktoré sa následne známym spôsobom vybaví potiahom odolným proti pôsobeniu žalúdočných štiav, pozostávajúcím zo steáratu hydroxypropylmetylcelulózy a z ricínového oleja ako zmäkčovadla. Namiesto do tvrdých želatínových kapsúl je tiež možné plnenie do kapsúl odolných proti pôsobeniu žalúdočných štiav, pozostávajúcích zo zmesi acetátftalátu celulózy (CAP) a z ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy (HPMCP).

Príklad 3

Výroba kapsúl odolávajúcích žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 203,0 mg vápenatej soli monoetylfumarátu, 5,0 mg horečnatej soli monoetylfumarátu a 3,0 mg zinočnatej soli monoetylfumarátu, čo zodpovedá celkom 150 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 20,300 kg vápenatej soli monoetylfumarátu, 0,500 kg horečnatej soli monoetylfumarátu a 0,300 kg zinočnatej soli monoetylfumarátu, intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Do tejto zmesi účinných látok sa vmieša homogénna prášková zmes nasledujúceho zloženia: rozprašovaním sušená laktóza 12,900 kg, koloidná kyselina kremičitá 1,000 kg, mikrokryštalická celulóza (Avicel®) 2,000 kg, steárat horečnatý (Ph. Helv. VII) 1,000 kg a masť (Ph. Helv. VII) 2,000 kg. Prášková zmes ako celok sa ešte znova homogenizuje s použitím sita 200 a následne sa

plní do tvrdých želatínových kapsúl na hmotnosť netto 400 mg a kapsuly sa uzatvoria. Kapsuly sa povliekajú poťahom odolávajúcim pôsobeniu žalúdočných štiav ako podľa príkladu 2.

Príklad 4

Výroba mikrotabletiiek odolávajúcich žalúdočnej kyseline v kapsulách a obsahujúcich 87,0 mg vápenatej soli monoethylfumarátu, 120 mg dimethylfumarátu, 5,0 mg horečnatej soli monoethylfumarátu a 3,0 mg zinočnatej soli monoethylfumarátu, čo zodpovedá celkom 164 mg kyseliny fumarovej (tablety „Forte“).

Rozdrví sa 8,700 kg vápenatej soli monoethylfumarátu, 12,000 kg dimethylfumarátu, 0,500 kg horečnatej soli monoethylfumarátu a 0,300 kg zinočnatej soli monoethylfumarátu, intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Pripraví sa zmes pomocných látok tohto zloženia: 18,00 kg derivátu škrobu (STA-RX 1500®), 0,300 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 101®), 0,750 kg polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 120), 4,000 kg Primogelu®, 0,250 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®).

Prášková zmes ako celok sa zmieša s účinnou látkou, premieša sa a homogenizuje sa s použitím sita 200 a spracuje sa 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (Kollidon® K25) známym spôsobom na spojivový granulát a v suchom stave sa zmieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 0,500 kg stearátu horečnatého a 1,500 kg masťenca. Prášková zmes sa známym spôsobom zlisuje na konvexné tablety s hmotnosťou brutto 10 mg a s priemerom 2,0 mm. Namiesto klasického tabletovania sa môžu na výrobu tabletiiek použiť tiež iné spôsoby, ako sú priame tabletovanie alebo tavenie pevnej disperzie a rozprašovacie sušenie.

Poťah odolný proti pôsobeniu žalúdočných štiav sa môže nanášať v poťahovej mise alebo vo fluidnej vrstve. Na dosiahnutie odolnosti proti pôsobeniu žalúdočných štiav sa po častiach rozpustí 2,250 kg ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy (HPMCCP, Pharmacoat HP 50) v zmesi týchto rozpúšťadiel: acetón 13,00 l, etanol 94 % denaturovaný, 2 % ketónu 13,50 l a demineralizovaná voda 2,50 l. Do hotového roztoku sa ako zmäkčovadlo pridá ricínový olej 0,240 kg a známym spôsobom sa zmes po častiach spracuje na jadrá tabletiiek.

Filmový poťah: Po skončení sušenia sa v tom istom zariadení nanáša suspenzia nasledujúceho zloženia ako filmový poťah: masťenec 0,340 kg, oxid titaničitý Cronus RN 56 0,400 kg, farebný lak L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5 % 4,800 kg a polyetylén glykol 6000 pH 11 XI 0,120 kg v zmesi týchto rozpúšťadiel: 2-propanol 8,170 kg, demineralizovaná voda 0,200 l a glycerintriacetát (Triacetín) 0,600 kg.

Mikrotablety odolávajúce žalúdočnej kyseline sa plnia do tvrdých želatínových kapsúl na hmotnosť netto 500 mg a kapsuly sa uzatvoria.

Príklad 5

Výroba filmových tabliet s poťahom odolávajúcim žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 67,0 mg vápenatej soli monoethylfumarátu, 30,0 mg dimethylfumarátu, 5,0 mg horečnatej soli monoethylfumarátu a 3,0 mg zinočnatej soli monoethylfumarátu, čo zodpovedá celkom 75 mg kyseliny fumarovej (tablety „mite“).

Rozdrví sa 3,000 kg dimethylfumarátu, 6,700 kg vápenatej soli monoethylfumarátu, 0,500 kg horečnatej soli monoethylfumarátu a 0,300 kg zinočnatej soli monoethylfumarátu,

intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Podobným spôsobom ako podľa príkladu 4 sa pripraví zmes pomocných látok tohto zloženia: 30,000 kg derivátu škrobu (STA-RX 1500®), 3,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 101®), 0,750 kg polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 25), 4,000 kg Primogelu®, 0,250 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®).

Prášková zmes ako celok sa intenzívne zmieša s účinnou látkou a homogenizuje sa s použitím sita 200 a spracuje sa 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (Kollidon® K25) známym spôsobom na spojivový granulát a v suchom stave sa zmieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 0,500 kg stearátu horečnatého (Ph. Eur.) a 0,800 kg masťenca (Ph. Eur. II).

Homogénna granulátová zmes sa známym spôsobom zlisuje na konvexné tabletové jadrá s hmotnosťou 500 mg a s priemerom 11,5 mm, ktoré sa známym spôsobom zlisujú. Namiesto spôsobu využívajúceho spojivo sa môžu na výrobu tabletiiek použiť tiež iné spôsoby, ako je uvedené v príklade 1 a 4. Poťah odolný proti pôsobeniu žalúdočnej štiavy a filmový poťah sa môžu nanášať spôsobom podľa príkladu 1 a 4.

Výhodne sa prostriedky podľa vynálezu podávajú perorálne v podobe tabletiiek alebo kapsúl, pričom tieto liekové formy ako jednotková dávka sú vybavené poťahom odolným proti pôsobeniu žalúdočnej kyseliny, ktorý sa po priechode žalúdkom v šťave tenkého čreva v priebehu niekoľkých minút rozpúšťa a z liekovej formy uvoľňuje účinnú látku. Na systemický štart alebo nástup je nutné nižšie dávkovanie (mite), na terapeutické ošetrovanie po nástupnej fáze vyššie dávkovanie (forte).

Vynález sa týka okrem prostriedkov na orálne podanie v podobe kapsúl, granulátov a tabletiiek prostriedkov na kútnane a transdermálne podávanie v podobe masťí, náplastí, vodičiek a sprchovacích prostriedkov, prostriedkov na parenterálne podávanie v podobe vodných mikrod disperzií, emulzií olej vo vode alebo olejových roztokov, prostriedkov na rektálne podávanie v podobe čapíkov a mikroklyziem alebo prostriedkov na medikamentózne ošetrovanie vlasov a nechtov na prstoch ruky a nohy.

Príklad 6

Výroba filmových tabletiiek s poťahom odolávajúcim žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 100,0 mg vápenatej soli monomethylfumarátu, čo zodpovedá celkom 78 mg kyseliny fumarovej

Rozdrví sa 10,000 kg vápenatej soli monomethylfumarátu, premieša sa a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Pripraví sa zmes pomocných látok tohto zloženia: 21,000 kg derivátu škrobu (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 101®), 0,600 kg polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 25), 4,000 kg Primogelu®, 0,300 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®). Prášková zmes ako celok sa intenzívne zmieša s účinnou látkou a homogenizuje sa s použitím sita 200 a spracuje sa 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (Kollidon® K30) známym spôsobom na spojivový granulát a v suchom stave sa zmieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 2,000 kg tzv. FST-komplexu, ktorý obsahuje 80 % masťenca, 10 % kyseliny kremičitej a 10 % stearátu horečnatého. Homogénna granulátová zmes sa známym spôsobom zlisuje na konvexné tablety s hmotnosťou 400 mg a s priemerom 10 mm. Namiesto klasického spôsobu tabletovania sa môžu na výrobu tabletiiek použiť

tiež iné spôsoby, ako sú priame tabletovanie alebo tavenie pevnej disperzie a rozprašovacie sušenie. Poťah odolný proti pôsobeniu žalúdočnej šťavy a filmový poťah sa môžu nanášať spôsobom podľa príkladu 1 a 4.

Príklad 7

Výroba filmových tabletiiek s poťahom odolávajúcim žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 50,0 mg vápenatej soli monometylfumarátu, 50,0 mg dimetylfumarátu, 5,0 mg horečnatej soli monometylfumarátu a 3,0 mg zinočnatej soli monometylfumarátu, čo zodpovedá celkom 85 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 5,000 kg dimetylfumarátu, 5,000 kg vápenatej soli monometylfumarátu, 0,500 kg horečnatej soli monometylfumarátu a 0,300 kg zinočnatej soli monometylfumarátu, intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Podobným spôsobom ako v príklade 4 sa pripraví zmes pomocných látok tohto zloženia: 19,000 kg derivátu škrobu (STA-RX 1500®), 3,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 101®), 0,750 kg polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 120), 4,000 kg Primogelu®, 0,250 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®).

Pomocné látky sa intenzívne zmiešajú s účinnou látkou a homogenizujú sa s použitím sita 200. Celok sa spracuje 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (PVP Kollidon® 25) známym spôsobom na spojivový granulát a v suchom stave sa zmieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 0,500 kg stearátu horečnatého (Ph. Eur.) a 1,500 kg mastenca (Ph. Eur. II).

Granulát sa známym spôsobom zlisuje na konvexné tablety s hmotnosťou 400 mg a s priemerom 10 mm. Namiesto klasických spôsobov tabletovania sa môžu na výrobu tabletiiek použiť tiež iné spôsoby, ako sú priame tabletovanie alebo tavenie pevnej disperzie a rozprašovacie sušenie. Poťah odolný proti pôsobeniu žalúdočnej šťavy a filmový poťah sa môžu nanášať spôsobom podľa príkladu 1 a 4.

Príklad 8

Výroba filmových tabletiiek s poťahom odolávajúcim žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 50,0 mg vápenatej soli mono-n-propylfumarátu, čo zodpovedá celkom 32,8 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 5,000 kg vápenatej soli monopropylfumarátu, premieša sa a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Pripraví sa zmes pomocných látok tohto zloženia: 25,000 kg derivátu škrobu (STA-RX 1500®), 3,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel PH 101®), 0,600 kg polyvinylpyrolidónu (PVP, Kollidon® 25), 4,000 kg Primogelu®, 0,300 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®). Prášková zmes ako celok sa intenzívne zmieša s účinnou látkou a homogenizuje sa s použitím sita 200 a spracuje sa 2 % vodným roztokom polyvinylpyrolidónu (Kollidon® K30) známym spôsobom na spojivový granulát a v suchom stave sa mieša s vonkajšou fázou. Táto fáza pozostáva z 2,000 kg tzv. FST-komplexu, ktorý obsahuje 80 % mastenca, 10 % kyseliny kremičitej a 10 % stearátu horečnatého. Homogénna granulátová zmes sa známym spôsobom zlisuje na konvexné tablety s hmotnosťou 400 mg a s priemerom 10 mm. Namiesto klasického spôsobu tabletovania sa môžu na výrobu tabletiiek použiť tiež iné spôsoby, ako sú priame tabletovanie alebo tavenie pevnej disperzie a rozprašovacie sušenie. Poťah odolný proti pô-

sobeniu žalúdočnej šťavy a filmový poťah sa môžu nanášať spôsobom podľa príkladu 1 a 4.

Príklad 9

Výroba peliet odolávajúcich žalúdočnej kyseline v kapsulách a obsahujúcich 50,0 mg vápenatej soli monometylfumarátu, 5,0 mg horečnatej soli monometylfumarátu a 3,0 mg zinočnatej soli monometylfumarátu, čo zodpovedá celkom 45 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 5,000 kg vápenatej soli monometylfumarátu, 0,500 kg horečnatej soli monometylfumarátu a 0,300 kg zinočnatej soli monometylfumarátu, intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 400. Pripraví sa 21,20 % (hmotnosť/objem) roztoku polyvinylpyrolidónu (Kollidon® K25) v etanole. V mise sa 7,250 kg peliet „nonpareilles“ postrieka jedným dielom roztoku Kollidonu K-30 až do mierne vlhkého stavu. Po častiach sa pridá zmes účinnej látky až do usušenia peliet. V tomto spôsobe vlhčenia a sušenia sa pokračuje tak dlho, až sa dokončí pridávanie účinnej látky. Zvyšok polyvinylpyrolidónového roztoku sa zmieša s 0,720 kg 12,5 % roztokom Eudragitu E a nastrieka sa na pelety. Peletami sa potom pohybuje až k ich dokonalému vysušeniu. Namiesto tohto spôsobu sa môžu tiež použiť iné spôsoby na výrobu peliet, ako je povliekanie vo vrstve vo vznose a spôsob vytlačenia a sferezizácie. Môžu sa tiež vyrábať pelety s jednotlivou účinnou látkou a po potiahnutí filmom (opísaným spôsobom) sa môžu miešať v zodpovedajúcich pomeroch. Na pelety sa nastrieka 12,5 % roztok Eudragit S a vysuší sa mastencom. Po každom cykle nastriekania/vysušenia sa meria uvoľňovanie účinnej látky a znova sa pridá systém 12,5 % roztok Eudragit S/mastenc až do dosiahnutia požadovaného uvoľňovania účinnej látky. Pelety, odolné proti pôsobeniu žalúdočných štiav sa, potom plnia do kapsúl (146 mg peliet na kapsulu).

Príklad 10

Výroba kapsúl odolávajúcich žalúdočnej kyseline a obsahujúcich 50,0 mg vápenatej soli monoizopropylfumarátu, 50,0 mg diizopropylfumarátu, 5,0 mg horečnatej soli monoizopropylfumarátu a 3,0 mg zinočnatej soli monoizopropylfumarátu, čo zodpovedá celkom 67 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 5,000 kg vápenatej soli monoizopropylfumarátu, 5,000 kg diizopropylfumarátu, 0,500 kg horečnatej soli monoizopropylfumarátu a 0,300 kg zinočnatej soli monoizopropylfumarátu, intenzívne sa premieša a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím sita 800. Do tejto zmesi účinných látok sa vmieša homogénna prášková zmes tohto zloženia: 32,200 kg laktózy sušenej rozprašovaním, 2,000 kg mikrokryštalickej celulózy (Avicel®), 1,000 kg koloidnej kyseliny kremičitej (Aerosil®), 1,000 kg stearátu horečnatého a 2,000 kg mastenca. Prášková zmes ako celok sa ešte raz homogenizuje s použitím sita 200 a plní sa do tvrdých želatínových kapsúl za netto hmotnosti 500 mg a kapsuly sa uzatvoria.

Tieto kapsuly sa potom známym spôsobom vybavujú poťahom odolným proti pôsobeniu žalúdočnej šťavy pozostávajúcím z ftalátu hydroxypropylmetylcelulózy (HPMCP) a ricínového oleja ako zmäkčovadla. Plnenie namiesto do tvrdých želatínových kapsúl je tiež možné do kapsúl odolných proti pôsobeniu žalúdočnej šťavy, pozostávajúcich zo zmesi acetátftalát celulózy (CAP) a acetátftalátu hydroxypropyletylcelulózy (HPMCP).

Príklad 11

Výroba mikropeliet v kapsulách obsahujúcich 50,0 mg metylhydrogenfumarátu, čo zodpovedá celkom 44,6 mg kyseliny fumarovej.

Rozdrví sa 5,000 kg metylhydrogenfumarátu a za zodpovedajúcich bezpečnostných opatrení (dýchacia maska, rukavice, ochranný odev) sa homogenizuje s použitím síta 400. Pripraví sa 2 l 20 % (hmotnosť/objem) roztoku polyvinylpyrrolidónu (Kollidon® K30) v etanole. V mise sa 7,250 kg peliet „nonpareilles“, postrieka jedným dielom roztoku Kollidonu K-30 až do mierne vlhkého stavu. Po častiach sa pridá zmes účinnej látky až do usušenia peliet. V tomto spôsobe vlhčenia a sušenia sa pokračuje tak dlho, až sa dokončí pridávanie účinnej látky. Peletami sa potom pohybuje až k ich dokonalému vysušeniu. Namiesto tohto spôsobu sa môžu použiť tiež iné spôsoby na výrobu peliet, ako je povliekanie vo vrstve vo vznose a spôsob vytlačovania a sferezovania. Môžu sa tiež vyrábať pelety s jednotlivou účinnou látkou a po potiahnutí filmom sa môžu miešať v zodpovedajúcich pomeroch. Pelety sa potom plnia do kapsúl (126,5 mg peliet na kapsulu).

Účinnosť použitia podľa vynálezu dokladá nasledujúci test na zvieratách na príklade inhibície vytvárania hemaglutinínu a porovnanie s farmaceutickým prostriedkom známym zo stavu techniky.

Výskum vplyvu prostriedku podľa príkladu 4 a vápenatej soli metylhydrogenfumarátu po podaní p. o. na vytváranie hemaglutinínu pri myšiach

Brzdením vytvárania hemaglutinínu pri myšiach je možné doložiť imunosupresívne pôsobenie určitých látok. Test je založený na priamej hemaglutinácii, pri ktorej dochádza k viditeľnej aglutinácii erytrocytov v dôsledku špecifických protilátok zameraných na povrch antigénov erytrocytov.

Myši sa imunizujú ovčím erytrocytom (deň 0), päťkrát sa aplikuje skúšaná zlúčenina (deň 0 až 4) a deviaty deň po imunizácii sa stanovuje hladina hemaglutinínu. Zníženie vytvárania hemaglutinínu dokladá imunosupresívne pôsobenie.

Cieľom výskumu je stanovenie vplyvu prostriedku podľa príkladu 4 a vápenatej soli metylhydrogenfumarátu po podaní p. o. 150, 300 a 600 mg/kg na vytváranie hemaglutinínu pri myšiach.

Pri tomto teste je možné doložiť od veľkosti dávky závislé potlačujúce pôsobenie farmaceutického prostriedku so zložením podľa príkladu 4 na vytváranie hemaglutinínu pri myšiach. Vplyv celkovej dávky prostriedku 300 mg/kg (podanie kombinácie účinných látok v podobe 0,8 % suspenzie vo vodnom HPMC gélovej konzistencii) je stále v rámci normálnej odchýlky, oproti tomu po podaní vápenatej soli metylhydrogenfumarátu v množstve 600 mg/kg je možné doložiť reprodukovateľné zníženie vytvárania hemaglutinínu o 38 %.

Kvôli porovnaniu sa opakuje zodpovedajúci test s dávkami cyklosporínu A v dávke 150, 200 a 300 mg/kg. Dávka sa volí podľa J. F. Borella a kol. (Biological Effects of Cyclosporin A: A New Antilymphocytic Agent, Biological and Medical Research Division Sandoz Ltd., CH-4002 Basel, Švajčiarsko; Agents and Actions, 6/4, str. 468 až 475, 1976). Pre cyklosporín sa doložilo pri dávke 150 mg/kg zníženie vytvárania hemaglutinínu o 37 %. Pri najvyšších dávkach cyklosporínu 300 mg/kg sa dosiahlo zníženie vytvárania hemaglutinínu o 59 %.

Výsledky skúšok vedú k záveru, že tak prostriedok podľa príkladu 4, ako tiež vápenatá soľ metylhydrogenfumarátu vedú k výraznému imunosupresívnemu pôsobeniu.

Imunosupresívne pôsobenie cyklosporínu je okrem iného podmienené brzdením vytvárania Th-1-buniek. Testy *in vitro* ukázali, že fumaráty spôsobujú posun vzoru cytokínov od typu Th1 k typu Th2.

Výsledky testov *in vivo* rovnako ako *in vitro* dokladajú účelnejšie a predovšetkým neočakávané zlepšenie použitia fumarátov v transplantácii medicíny predovšetkým so zreteľom na dlhodobú terapiu.

Výskum vplyvu prostriedku podľa príkladu 4 a vápenatej soli metylhydrogenfumarátu po podaní p. o. na vytváranie hemaglutinínu pri myšiach

Dávka mg/kg telesnej hmotnosti p. o.	Pomer titra séra kontrolnej a overovacej skupiny	Index potlačenia	Brzdenie vytvárania hemaglutinínu
Kombinácia účinných látok podľa príkladu 4			
150	10,7/12,8	0,84	16
300	10,8/12,8	0,84	16
600	9,1/12,8	0,71	29
Vápenatá soľ metylhydrogenfumarátu			
150	11,1/12,8	0,87	13
300	10,2/12,8	0,80	20
600	7,9/12,8	0,62	38
Cyklosporín A			
150	8,0/12,8	0,63	37
200	7,1/12,8	0,55	45
300	5,3/12,8	0,41	59

p. o. - perorálne podanie

Hemaglutinín: Označenie pre látku, ktorá vyvoláva hemaglutináciu, najmä aglutináciu protilátok, fythemaglutinínov, všeobecne hemaglutinínov vytváraných vírusovou infekciou (napríklad pri osýpkach, mumps, rubeole, chrípke, arboviróze) a povrchu antigénov určitých typov vírusov.

Hemaglutinácia: Hemaglutinínom spôsobená jasne viditeľná aglutinácia erytrocytov, ako priama (aktívna) hemaglutinácia spôsobená protilátkami zameranými špecificky proti povrchu antigénov erytrocytov alebo ako nepriama (pasívna) hemaglutinácia po zaťažení erytrocytov antigénom (napríklad Vi-antigénom v týfus-Vi-hemaglutinácii, globulín v antiglobulínovom teste) spôsobená protilátkami zameranými špecificky proti príslušnému antigénu. Sila hemaglutinácie (napríklad podľa sérologickej titrácie hemaglutináčnym antiserom) sa vyjadruje číselne (stupeň zriedenia testovaného séra, kedy sa hemaglutinácia iba ešte dá zistiť).

Na rozdiel od terapie látkami známymi zo stavu techniky, ako je cyklosporín, ktorý môže spôsobiť závažné poruchy ľadvin alebo ochorenie lymfoproliferatívneho systému, ošetrovanie derivátmi kyseliny fumarovej podľa vynálezu spôsobuje iba dočasné poruchy a má zriedka závažné vedľajšie účinky (napríklad DMW (German Weekly Medical Magazine) 121, str. 1605 až 1607, 1996). Obzvlášť so zreteľom na potrebnú dlhodobú terapiu a prevenciu odmietačných reakcií štepov hostiteľom a so zreteľom na sklerózu multiplex tento neočakávaný vplyv použitia podľa vynálezu má veľký význam. Kombinačná terapia cyklosporínom a derivátmi kyseliny fumarovej znižuje toxické vedľajšie účinky zlúčenín známych zo stavu techniky dramaticky a neočakávane. Okrem toho použitie podľa vynálezu má tiež veľký význam ako náhradná kortikoidná terapia, o ktorej je známe, že má závažné vedľajšie účinky.

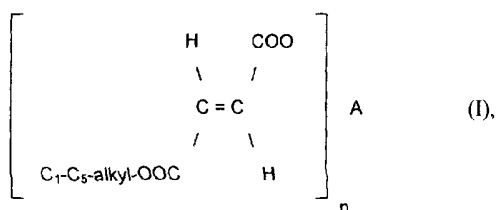
Priemyselná využiteľnosť

Použitie určitých monoalkylesterov kyseliny fumarovej vo forme soli alebo voľnej kyseliny samotných alebo

v kombinácii s dialkylfumarátom na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie autoimunitných ochorení.

PATENTOVÉ NÁROKY

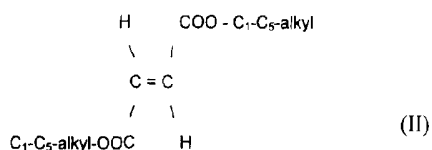
1. Použitie jednej alebo viacerých zlúčenín zo súboru zahŕňajúceho sodné, draselné, vápenaté, horečnaté, zinočnaté a železnaté soli monoalkylesterov kyseliny fumarovej všeobecného vzorca



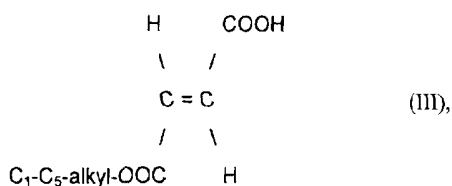
kde

A znamená dvojmocný kation zo súboru zahŕňajúceho kation vápenatý, horečnatý, zinočnatý a železnatý alebo jednomocný kation zo súboru zahŕňajúceho kation draselný alebo sodný a

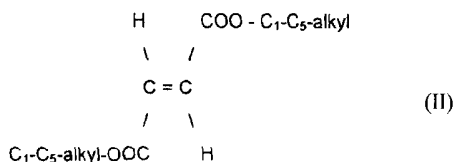
n je číslo 1 alebo 2 podľa typu kationu prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



alebo jednej, alebo viacerých zlúčenín zo súboru alkylhydrogenfumarátov všeobecného vzorca



prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



a prípadne s obvyklými farmaceuticky vhodnými pomocnými látkami a nosičmi na výrobu liečiva na liečenie autoimunitných ochorení, ktoré sú vybraté zo súboru pozostávajúceho z polyartritídy, sklerózy multiplex, odmietania štepov príjemcom, juvenilného diabetu, Hashimotovej tyreoiditídy, Gravesovej choroby alebo Basedovovej choroby,

systémového lupus erythematosus, Sjögrenovho syndrómu, zubnej anémie a chronickej aktívnej (= lupoidnej) hepatitídy.

2. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o vápenatú soľ monometylésteru kyseliny fumarovej alebo monometylésteru kyseliny fumarovej.

3. Použitie podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o jednu alebo niekoľko vápenatých, horečnatých a zinočnatých solí soľ monoetylésteru kyseliny fumarovej v zmesi s dimetylfumarátom.

4. Použitie podľa nároku 1, na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o vápenatú soľ monoalkylesteru kyseliny fumarovej v množstve 10 až 300 mg, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 10 až 300 mg.

5. Použitie podľa nároku 1, na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o 10 až 290 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej a 290 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 20 až 300 mg.

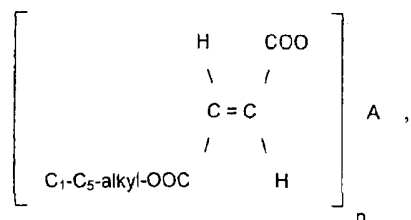
6. Použitie podľa nároku 1, na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 1 až 50 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 20 až 300 mg.

7. Použitie podľa nároku 1, na orálne podávanie vo forme tabletiiek alebo kapsúl, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 250 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov horečnatej soli monoalkylesteru fumarovej kyseliny a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinnej látky je 30 až 300 mg.

8. Použitie podľa jedného z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že liečivo je vo forme mikrotabletiiek alebo peliet, ktorých veľkosť alebo stredný priemer je v oblasti od 300 do 2000 μm, obzvlášť od 500 do 1500 μm.

9. Použitie podľa nároku 8, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že mikrotabletky alebo pelety sú vybavené povlakom odolným proti žalúdočným šťavam.

10. Použitie podľa nároku 1, jednej alebo viacerých zlúčenín zo súboru zahŕňajúceho sodné, draselné, vápenaté, horečnaté, zinočnaté a železnaté soli monoalkylesterov kyseliny fumarovej všeobecného vzorca

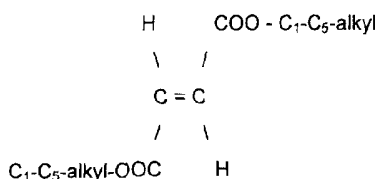


kde

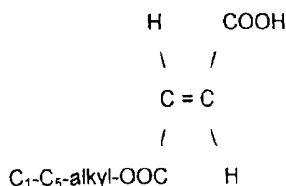
A znamená dvojmocný kation zo súboru zahŕňajúceho kation vápenatý, horečnatý, zinočnatý a železnatý alebo jednomocný kation zo súboru zahŕňajúceho kation draselný alebo sodný a

n je číslo 1 alebo 2 podľa typu kationu

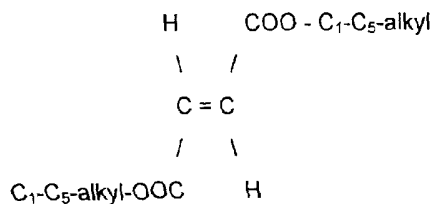
prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



alebo jednej, alebo viacerých zlúčenín zo súboru alkylhydrogenfumarátov všeobecného vzorca



prípadne v zmesi s dialkylfumarátom všeobecného vzorca



a prípadne s obvyklými farmaceuticky vhodnými pomocnými látkami a nosičmi na výrobu farmaceutického prostriedku vo forma peliet alebo mikrotabletiiek na liečenie autoimunitných ochorení, ktoré sú vybraté zo súboru pozostávajúceho z polyartritídy, sklerózy multiplex, odmietania štepov príjemcom, juvenilnej diabetes, Hashimotovej tyreoiditídy, Gravesovej choroby alebo Basedovovej choroby, systémového lupus erythematosus, Sjögrenovho syndrómu, zhubnej anémie a chronickej aktívnej (= lupoidnej) hepatitídy.

11. Použitie podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o vápenatú soľ monometylésteru kyseliny fumarovej alebo monoetylésteru kyseliny fumarovej.

12. Použitie podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že ide o jednu alebo niekoľko vápenatých, horečnatých a zinočnatých solí soľ monoetylésteru kyseliny fumarovej v zmesi s dimetylfumarátom.

13. Použitie podľa nároku 10, kde ide o vápenatú soľ monoalkylesteru kyseliny fumarovej v množstve 10 až 300 mg, pričom celková hmotnosť účinných látok je 10 až 300 mg.

14. Použitie podľa nároku 10, kde ide o 10 až 290 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej a 290 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu, pričom celková hmotnosť účinných látok je 20 až 300 mg.

15. Použitie podľa nároku 10, kde ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 10 až 50 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinných látok je 20 až 300 mg.

16. Použitie podľa nároku 10, kde ide o 10 až 250 hmotnostných dielov vápenatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, 250 až 10 hmotnostných dielov dimetylfumarátu a 1 až 50 hmotnostných dielov horečnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej a 1 až 50 hmotnostných dielov zinočnatej soli monoalkylesteru kyseliny fumarovej, pričom celková hmotnosť účinných látok je 30 až 300 mg.

17. Použitie podľa jedného z nárokov 10 až 16, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že veľkosť alebo stredný priemer peliet alebo mikrotabletiiek je v oblasti od 300 do 2000 μm.

18. Použitie podľa nárokov 10 až 17, **v y z n a č u j ú c e s a t ý m**, že dávkovacia jednotka liečiva je vybavená povlakom odolným proti žalúdočným šťavam.

Koniec dokumentu
