

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **64837 B1**

(51) Int. Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

A 61 K 31/194 (2006.01)

ЗА

A 61 P 37/06 (2006.01)

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105396

(22) Заявено на 30.03.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 29.10.1999

Приоритетни данни

(31) 19853487.6 (32) 19.11.1998 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2001

(45) Отпечатано на 30.06.2006

(46) Публикувано в бюлетин № 6
на 30.06.2006

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**FUMAPHARMAG, LUZERN,
HALDENSTRAS-SE 24 A (CH)**

(72) Изобретател(и):

**Rajendra K. Joshi, Zuerich
Hans-Peter Strebel, Muri (CH)**

(74) Представител по индустриална собственост:

**Красимира Дамянова Цоцова,
1113 София, ул. "Ген. Щерю Атанасов" 5**

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/EP1999/008215, 29.10.1999

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2000/030622, 02.06.2000

(54) ПРИЛОЖЕНИЕ НА ДИАЛКИЛФУМАРАТИ

(57) Изобретението се отнася до приложение на някои диалкилфумарати за получаване на фармацевтични състави за използване в трансплантационната медицина или при лечение на аутоимунни болести, като съставите са под формата на микротаблетки или пелети. Диалкилфумаратите могат да се прилагат и в комбинация с конвенционални състави, използвани в трансплантационната медицина, и имуноподаващи средства, по-специално циклоспорини.

23 претенции

BG 64837 B1

(54) ПРИЛОЖЕНИЕ НА ДИАЛКИЛФУМАРАТИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до приложение на диалкилфумарати за получаване на фармацевтични състави за използване в трансплантационната медицина или при лечение на аутоимунни болести и на фармацевтични състави под формата на микротаблетки или микрогранули, съдържащи диалкилфумарати.

Настоящото изобретение се отнася, по-специално, до приложение на диалкилфумарати за получаване на фармацевтични състави за лечение, понижаване или потискане на реакциите на отхвърляне на транспланта от реципиента, т.е., реакции на приемника в зависимост от присаждането, или отхвърляне на реципиента от транспланта, т.е. реакции на присаждане в зависимост от приемника. Изобретението се отнася също до приложение на диалкилфумарати за получаване на фармацевтични състави за лечение на аутоимунни болести като полиартрит, множествена склероза, диабет с юношеско начало, тиронидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематозес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия и хроничен активен (липоиден) хепатит.

Предшестващо състояние на техниката

И отхвърлянето на присаден орган, и аутоимунните болести се базират на нежелани от медицинска гледна точка реакции или дисрегулации на имунната система. Цитокините, като интерлевкини или туморен некрозен фактор алфа (TNF-алфа) са в значителна степен посредници, влияещи на имунната система. Най-общо, и двата се лекуват чрез администриране на имунопотискащи агенти, като циклоспорин.

Като цялостен резултат, аутоимунните болести могат да бъдат дефинирани като нарушение на поносимостта спрямо ендогенни вещества или антигени. Като правило, тази поносимост може да бъде поддържана само, ако антигените продължават да влизат в контакт с имунологичните клетки. Когато тази поносимост се изгуби, се получават автоантитела, т.е. хуморална имунна реакция спрямо ендогенна тъкан. Точната

природа на включването на туморен некрозен фактор алфа не е известна.

Трансплантациите представляват присаждане на тъкан или орган, т.е. пренасяне на тъкани като роговица, кожа, кости (костни фрагменти), кръвоносни съдове или сухожилия, на органи, като бъбрек, сърце, черен дроб, бял дроб, панкреас или черва, или на отделни клетки като островни клетки, алфа-клетки или чернодробни клетки, като бъбрекът има най-голямо значение като орган за трансплантиране.

Съгласно степента на взаимодействие между донора и реципиента се различават автотрансплантация (пренасяне до част от тялото на същия субект), изотрансплантация (пренасяне до друг, генетично идентичен субект) и алогенна трансплантация (пренасяне до друг субект на едни и същи обекти). В зависимост от мястото на източника и трансплантацията се различават хомотопна трансплантация (пренасяне до същото място) и хетеротопна трансплантация (пренасяне до друго място). Гореспоменатите трансплантации играят важна роля в модерната медицина.

Основен проблем при трансплантационната медицина е отхвърляне на присаждането след трансплантацията на тъканта, органа или клетките посредством реакции на имунологична защита на реципиента. Такова отхвърляне се нарича, също така, реакция на приемника в зависимост от присаждането. Реакцията на имунологична защита на организма срещу хетеропротеина често води до отхвърляне или разпускане на присаждането. При реакциите на приемника в зависимост от присаждането могат да се разграничат няколко етапа. В зависимост от степента на различие между реципиента и донора, тази реакция протича с различна скорост, така че има остра, почти остра или хронична реакция. Острото отхвърляне се съпровожда с необратима загуба на трансплантат (некротизация) като резултат на артериит или артериолит в рамките на 48 h и не се повлиява от администрирането на лекарства. Почти острата реакция се проявява като криза на отхвърляне от 12-тия ден до 4-тия месец с обратими функционални нарушения като резултат на васкулотерапията на транспланта. И накрая, загубата на функция на транспланта като резултат от васкуларни промени, като заличаваща артериопатия, която протича седмици или годи-

ни и може частично да не се влияе от лекарства, се определя като хронична реакция на отхвърляне.

И обратно, реакциите на отхвърляне на транспланта от реципиента, така наречените реакции на присаждането в зависимост от приемника, могат да се проявят, когато се трансплантират имуноконкурентни тъкани, т. е. на първо място, трансплантация на костен мозък. Силата на реакцията се увеличава и се получават почти същите усложнения, както при реакциите на приемника в зависимост от присаждането, а именно, артериопатии и некрози.

За да се избегнат такива реакции на отхвърляне, т. е. реакции на приемника в зависимост от присаждането и реакции на присаждането в зависимост от приемника, в трансплантационната медицина се използва имунопотискането, т. е. отслабване на нормалната имунна реакция. За тази цел, често се използва антилимфоцит сера в комбинация с кортикостероиди и, така наречените, антиметаболити, например, аналози на пурина като 6-меркаптопурин и тиогуанин, които въздействат на синтеза на нуклеиновите киселини и протеина и така предотвратяват клетъчното делене и пролиферация. Това води до потискане на продуцирането на антитела и до имунна реакция на клетките. Използваните при терапията имунопотискащи средства са вещества, които потискат или отслабват имунните реакции на тялото или специфично или неспецифично. Неспецифичните имунопотискащи средства са цитостатични средства като, например, алкилиращи вещества или антиметаболити.

В допълнение, известни са активни ингриденти, които предизвикват поне частично специфично имунопотискане, като кортикостероиди, антисера, антитела FK-506, такролимус, микрофенолатемофетил и, най-вече, циклоспорини, като циклоспорин А. В резултат на използването на съвременни имунопотискащи средства, най-важи представители на които са циклоспорините, особено циклоспорин А, стана възможно подобряване на резултатите от трансплантациите, особено в последните години. Понастоящем, оцеляването след една година е около 60% при трансплантациите на черен дроб, около 80% при трансплантациите на сърце и над 90% при трансплантациите на бъбреци.

Автоимунните болести, при които ендеген-

ната имунна система атакува ендегенни органи, тъкани и клетки, спадат към реакциите на присаждането в зависимост от приемника. Те са, също така, нежелани от медицинска гледна точка реакции на имунната система, която, също така, може да се третира с имунопотискащи вещества.

Техническа същност на изобретението

Опасността при използване на имунопотискащи вещества се състои в отслабване на телесната защита спрямо инфекциозни болести и в повишен риск от злокачествени болести. Следователно, обект на настоящото изобретение е да се осигури фармацевтичен състав за използване в трансплантационната медицина, който може да се прилага за лечение, особено за потискане, отслабване и/или облекчаване на реакциите на приемника в зависимост от присаждането и реакциите на присаждането в зависимост от приемника, но без да притежават гореспомнатия недостатък.

Друг обект на настоящото изобретение е да се осигури фармацевтичен състав за използване при лечение на автоимунни болести, в частност, полиартрит, множествена склероза, диабет с юношеско начало, тироидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия и хроничен активен (липоиден) хепатит, без недостатъците на имунопотискането.

Целта на настоящото изобретение е постигната посредством използване на някои диалкилфумарати при получаване на фармацевтични състави за прилагане в трансплантационната медицина и за лечение на автоимунни болести, като фармацевтичните състави са под формата на микроаблетки или микрогранули, съдържащи тези диалкилфумарати. Съставите, съгласно настоящото изобретение, не съдържат свободни фумарови киселини.

Известно е, че фармацевтичните състави, които при биологично разграждане след администриране, влизат в цикъла на лимонената киселина или са негова част, придобиват повишена терапевтична значимост, особено, когато се приемат в големи дози - доколкото могат да облекчат или да излекуват от болести, причинени криптогенетично.

Фумаровата киселина, например, потиска растежа на Ehrlich ascites тумор при мишки, понижава токсичните ефекти на митомисин С и афлатоксин и показва антипсориатична и анти-микробна активност. Когато се администрират парентерално, трансдермално и особено перорално, големите дози от фумарова киселина или нейни производни, известни досега като дихидроксилфумарова киселина, фурамид и фуларонитрил, предизвикват такива неприемливи тежки странични реакции и висока токсичност, че в повечето случаи, в миналото такава терапия е била отхвърляна.

Изненадващо, проведените изследвания показват, че метилхидрогенфумаратът, метаболит на диметилфумарата, най-напред повишава стимулираната от ендотоксин секреция на туморен некрозен фактор алфа (TNF-алфа) в човешки моноядрени клетки на периферната кръвоносна система (периферни кръвни моноядрени клетки - РВМС клетки) и в изолирани моноцити. В допълнение, може да се види, че фумаровата киселина проявява ефект върху *in vitro* и *in vivo* хемаглутинацията, който е сравним с този на циклоспорина.

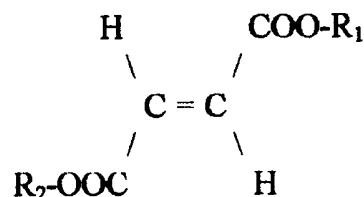
В настоящото изобретение е установено, че диалкилфумаратите са ефикасни за получаване на фармацевтични състави, приложими в трансплантационната медицина и за лечение на автоимунни болести. Това е така, защото съставите, съдържащи такива диалкилфумарати, изненадващо позволяват позитивно модулиране на имунната система при реакциите на приемника в зависимост от присаждането, реакциите на присаждането в зависимост от приемника и другите автоимунни болести.

В EP 0 188 749A вече са описани производни на фумаровата киселина и фармацевтични състави, които ги съдържат, предназначени за лечение на псориазис. Фармацевтичните състави, предназначени за лечение на псориазис, съдържащи смес на фумарова киселина и други производни на фумаровата киселина са известни от DE-A-25 30 372. В тези медикаменти е задължително съдържание на свободна фумарова киселина.

В DE-A-26 21 214 са описани медикаменти, включващи моноетилов естер на фумаровата киселина и негови минерални соли като активен ингредиент за лечение на псориазис. В публика-

цията "Hautarzt (Dermatologist) (1987) 279-285" е дискутирано използването на солите на моноетиловия естер на фумаровата киселина. От EP 0 312 697 B1 са известни фармацевтични състави, съдържащи смес на соли на моноалкиловия естер на фумаровата киселина и диестер на фумаровата киселина, предназначени за лечение на псориазис, псориатичен артрит, невродерматит и ентритис регионалис на Crohn.

По-специално, обект на настоящото изобретение е приложение на един или повече диалкилфумарати с формула



В която R_1 и R_2 , които могат да бъдат еднакви или различни, независимо един от друг представляват линеен, разклонен или цикличен, наситен или ненаситен C_{1-20} алкилов радикал, който може да бъде заместен с халоген (хлор, флуор, йод, бром), хидрокси, C_{1-4} алкокси, нитро или циано, за получаване на фармацевтичен състав за използване в трансплантационната медицина или за лечение на автоимунни болести.

C_{1-20} алкиловите радикали, за предпочитане, C_{1-8} алкилови радикали, и най-вече, C_{1-5} алкилови радикали, са, например, метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, sec-бутил, t-бутил, пентил, циклопентил, 2-етилхексил, хексил, циклохексил, хептил, циклохептил, октил, винил, алил, 2-хидроксиетил, 2- или 3-хидроксипропил, 2-метоксиетил, метоксиметил или 2- или 3-метоксипропил. Предпочита се, поне един от радикалите R_1 или R_2 да е C_{1-5} алкил, по-специално, метил или етил. Повече се предпочита, R_1 и R_2 да са еднакви или различни C_{1-5} алкилови радикали, като метил, етил, n-пропил или t-бутил, като се предпочитат метил и етил. Най-много се предпочита, R_1 и R_2 да са еднакви и да бъдат метил или етил. Особено предпочитани са диметилфумарат, метилетилфумарат и диетилфумарат.

Диалкилфумаратите, използвани съгласно настоящото изобретение, се получават по известни на специалистите методи (виж, например, EP 0 312 697).

Предпочита се активните ingredienti да се използват за получаване на орални състави

под формата на таблетки, микротаблетки, пелети или гранулати, може като капсули или сашета. Съставите под форма на микротаблетки или пелети, за предпочитане, се пълнят в капсули или сашета и са също обект на настоящото изобретение. Оралните състави могат да бъдат получени с покритие. Капсулите могат да бъдат меки или твърди желатинови капсули.

Използваните съгласно настоящото изобретение диалкилфумарати могат да бъдат използвани самостоятелно или в смес с други съединения, може в комбинация с произвеждани носители или ексципиенти. Прилаганите количества се подбират по такъв начин, че получените състави да съдържат активен ингредиент в количество, съответстващо на 10 до 300 mg фумарова киселина.

Предпочитаните състави, съгласно настоящото изобретение включват общо количество от 10 до 300 mg диметилфумарат и/или диетилфумарат.

Съгласно един предпочитан аспект на настоящото изобретение, размерът или средният диаметър, съответно на пелетите или микротаблетките е в границите от 300 до 2,000 μm , по-специално, в границите от 500 до 1,000 μm .

В допълнение към реакциите на присаждане в зависимост от приемника (виж по-горе), могат да бъдат лекувани следите автоимунни болести: полиартрит, множествена склероза, реакции на присаждане в зависимост от приемника, диабет с юношеско начало, тиронидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия и хроничен активен (липоиден) хепатит. Автоимунните болести в по-широк смисъл включват, също така, псориазис, псориагичен артрит, невродерматит и ентеритис регионалис на Crohn.

В допълнение към съставите за перорално администриране под форма на цитираните по-горе микропелети, микротаблетки, капсули (като меки и твърди желатинови капсули), гранулати и таблетки, подходящи фармацевтични състави са състави за подкожно и трансдермално администриране под формата на мехлеми, пластири, лосиони или състави за обливане и за парентерално администриране под формата на микродисперсии, емулсии масло-във-вода или маслени разтвори за ректално администриране на

свещички или микроректални инжекции. Фармацевтичните състави под формата на микротаблетки или микропелети се предпочитат за лечение на всички споменати по-горе автоимунни болести и също са обект на настоящото изобретение.

Съгласно настоящото изобретение, лечението с диалкилфумарати се провежда също така в комбинация с един или повече състави за лечение с трите лекарства, използвани при трансплантация на органи или само с циклоспорин А. За тази цел, администрираните състави могат да съдържат комбинация от активните компоненти, съответно в известни дози или количества. Иначе, комбинираната терапия може да се състои от успоредно администриране на отделни състави по един и същ или различен начин. Възможно е, дозата на активния ингредиент като допълнение към дозата на производното на фумаровата киселина, администрирана съгласно настоящото изобретение, да бъде намалена.

Друг аспект на приложение, съгласно настоящото изобретение, е редуване на лекарствената терапия с имунопотискащи средства като циклоспорин с прилагане на гореспоменатия диалкилфумарат. Това означава, че прилагането на производни на фумаровата киселина, както са дефинирани по-горе, в продължение на една или повече седмици може да следва терапията с циклоспорин в продължение на една или повече седмици. Това позволява понижаване на дозата на циклоспорин А, което води до значително понижаване на скоростта на страничните ефекти при дълготрайната терапия.

При администриране на диалкилфумаратите под форма на микротаблетки, което се предпочита, стомашно-чревните възпаления и страничните ефекти, които вече са понижени, когато се администрират конвенционални таблетки, но още не се наблюдават, могат да бъдат намалени посредством производните на фумаровата киселина и солите им.

Предполага се, че при администриране на конвенционални таблетки, ingredientите на таблетката се освобождават в червата в концентрация, която е толкова висока, че причинява локално възпаление на мембраната на чревната лигавица. Това локално възпаление се проявява в краткотрайно освобождаване на много високи концентрации на туморен некрозен фактор алфа

(TNF-алфа), които може би предизвикват стомашно-чревните странични ефекти. В случай на прилагане на микротаблетки с покритие в капсули, от друга страна, се постигат много ниски локални концентрации на активните ingrediente в чревните епителни клетки. Микротаблетките инкрементно се освобождават от стомаха и преминават в тънките черва посредством перисталтично движение, така че разпределянето на активните ingrediente се подобрява.

Това означава, че микротаблетките с покритие в същата доза се разпределят вече в стомаха и преминават към тънките черва на порции, при което активните ingrediente се освобождават в по-ниски дози. Това предотвратява локално възпаление на чревните епителни клетки и освобождаването на туморен некрозен фактор алфа (TNF-алфа). Предполага се, че това води до подобрена поносимост на микротаблетките в стомашно-чревния тракт в сравнение с конвенционалните таблетки.

В допълнение, резорбцията се подобрява, тъй като диалкилфумаратите, използвани съгласно настоящото изобретение, сами по себе си не са активен ingredient, а така наречен прекурсор, който трябва да се превърне в активен ingredient в тялото.

Примери за изпълнение на изобретението

За илюстриране на приложението, съгласно настоящото изобретение, по-долу са представени различни примери за получаване на предпочитани лекарства.

Примери за получаване

Съставите за орално администриране, съгласно настоящото изобретение, под форма на таблетки или микротаблетки, могат да бъдат получени по класически методи за таблетирание. Вместо такива класически методи за таблетирание, могат да се използват други методи за получаване на таблетки, като директно таблетирание и методи за получаване на твърди дисперсии в съгласие с метод за топене и метод за сушене чрез пулверизиране.

Таблетките могат да бъдат с покритие. Покритието може да се направи в класическа покриваща паничка или да се пръска върху или

в апарат в кипящ слой. Таблетката може да бъде получена и с филмово покритие.

Пример 1

Получаване на микротаблетки с покритие в капсули, съдържащи 120.0 mg диметилфумарат, който съответства на 96 mg фумарова киселина

Взимайки необходимите предпазни мерки (дихателна маска, ръкавици, защитно облекло и т.н.), 12 kg диметилфумарат се натрошава, смесва и хомогенизира с помощта на сито 800. След това се получава смес на ексципиент със следния състав: 17.50 kg нишестено производно (STA-RX® 1500), 0.30 kg микрокристална целулоза (Avicel® PH 101), 0.75 kg поливинилпиролон (Kollidon® 120), 4.00 kg Primogel®, 0.25 kg колоидна силициева киселина (Aerosil®). Активният ingredient се прибавя към сместа, смесва се, хомогенизира се посредством сито 200 и се обработва по обичаен начин с 2% воден разтвор на поливидонпиролон (Kollidon® K25) до получаване на свързан гранулат и след това се смесва в сухо състояние с външната фаза. Споменатата външна фаза се състои от 0.50 kg магнезиев стеарат и 1.50 kg талк.

След това прахообразната смес се пресова по обичаен начин до получаване на изпъкнали таблетки с брутно тегло 10.0 mg и диаметър 2.0 mm.

Един пример за постигане на устойчивост на стомашна киселина е разтваряне на разтвор на 2.250 kg хидроксипропилметилцелулозен фталат (HPMCP, Pharmacoat® HP 50) на порции в смес на следните разтворители: 13.00 l ацетон, 13.50 l етанол (94 тегл.%, денатуриран с 2% кетон) и 1.50 l деминерализирана вода. Към крайния разтвор се прибавя касторово масло (2.240 kg), като пластификатор, и се прилага на порции върху сърцевината на таблетките. След завършване на сушенето, суспензия на следния състав се прилага като филмово покритие в същия апарат: 0.340 kg талк, 0.400 kg титанов(VI) оксид Cronus RN 56, 0.324 kg цветен лак L-Rotlack 86837, 4.800 kg Eudragit E 12.5% и 0.120 kg полиетиленгликол 6000, pH 11 XI в разтваряща смес със следния състав: 8.170 kg 2-пропанол, 0.200 kg деминерализирана вода и 0.600 kg глицерин триацетат (Triacetin).

След това микротаблетките с покритие се пълнят в твърди желатинови капсули с нето тег-

ло 400 mg, които се затварят.

Пример 2

Получаване на микротаблетки с покритие в капсули, съдържащи 120.0 mg диметилфумарат, който съответства на 96 mg фумарова киселина

12.0 kg Диметилфумарат се натрошава, смесва и хомогенизира, както по-горе. Получава се смес на ексципиента, съдържаща 23.20 kg микрокристална целулоза (Avicel® PH 200), 3.00 kg натриева кроскармелоза (Ac-Di-SOL-SD-711), 2.50 kg талк, 0.10 kg безводен силициев двуокис (Aerosil® 200) и 1.00 kg магнезиев стеарат. След това активният ингредиент се прибавя към прахообразната смес и се хомогенизира. Посредством директно таблетирание прахообразната смес се пресова в изпъкнали таблетки с нето тегло 10.0 mg и диаметър 2.00 mm.

След това се получава разтвор на 0.94 Eudragit® L в изопропанол, който съдържа, също така, 0.07 kg дибутилфталат. Този разтвор се разпръсква върху сърцевината на таблетката. След това се получава дисперсия на 17.32 kg Eudragit® L D-55 и смес на 2.80 kg микроталк, 2.00 kg Macrogol 6000 и 0.07 kg диметикон във вода и се разпръсква върху сърцевината на таблетката.

Накрая микротаблетките с покритие се пълнят в твърди желатинови капсули с нето тегло 650 mg, които се затварят.

Пример 3

Получаване на микропелети в капсули, съдържащи 50.0 mg диметилфумарат, който съответства на 40 mg фумарова киселина

5.000 kg Диметилфумарат се натрошава, смесва и хомогенизира, както по-горе. Допълнително се получават 2 l 20% (маса/обем) разтвор на поливинилпиролidon (Kollidon K-30) в етанол. 7.250 kg пелети в паничка за нанасяне на покритие се пулверизират с част от разтвора на Kollidon K-30 при леко навлажняване. След това активният ингредиент се прибавя на порции докато пелетите се сушат. Тази процедура на навлажняване/сушене продължава, докато цялата смес на активния ингредиент се прибави. След това пелетите се търкалят за пълно изсушаване.

Накрая пелетите се пълнят в твърди желатинови капсули (126.5 mg/капсула).

Пример 4

Получаване на капсули с покритие, съдържащи

110.0 mg диметилфумарат, който съответства на 88 mg фумарова киселина

11.000 kg Диметилфумарат интензивно се смесват в смес, състояща се от 14.00 kg нишесте, 5.65 kg лактоза, 2.00 kg микрокристална целулоза (Avicel®), 1.00 kg поливинилпиролidon (Kollidon® 25) и 2.443 kg Primogel® и взимайки необходимите предпазни мерки (дихателна маска, ръкавици, защитно облекло и т.н.), се хомогенизира с помощта на сито 800.

При използване на 2% воден разтвор на поливинилпиролidon (Kollidon® K25) цялата прахообразна смес се превръща в свързан гранулат по конвенционален начин и се смесва с външната фаза след сушене. Споменатата външна фаза се състои от 0.350 kg колоидна силициева киселина (Aerosil®), 0.500 kg магнезиев стеарат и 1.500 kg талк. Хомогенната смес се пълни в подходящи капсули на порции от 400 mg, на които след това се прави покритие, състоящо се от хидроксипропилметилцелулозен стеарат и касторово масло като пластификатор. Вместо използване на твърди желатинови капсули, продуктът може да се пълни в подходящи капсули с покритие, състоящи се от смес на целулозен ацетатфталат (CAP) и хидроксипропилметилцелулозен фталат (HPMCP).

В сравнение с досега използваните вещества, като циклоспорин, който може да причини масивни нарушения на бъбреците или заболявания на лимфопролиферативната система, лечението с производни на фумаровата киселина, съгласно настоящото изобретение, на гореописаните индикации, рядко води до сериозни странични ефекти.

Имунопотискащият ефект на циклоспорин се причинява от инхибиране образуването на Th-1 клетки. Както показват in vitro експериментите, използването на фумарати води до отстраняване на цитокиния модел от Th1 тип към цитокинен модел от Th2 тип.

Особено от гледна точка на продължително лечение и профилактика, която винаги е необходима при реакциите на приемника в зависимост от присаждането и при реакциите на присаждане в зависимост от приемника или при други автоимунни болести, като множествена склероза, от най-голям интерес е неочакваният ефект на приложението, съгласно настоящото изобретение. При комбинирана терапия на циклоспо-

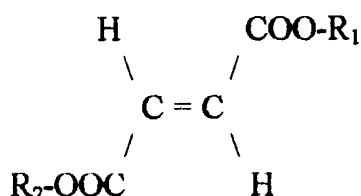
рин с производни на фумаровата киселина, токсичните странични ефекти на тези съединения могат неочаквано да бъдат редуцирани в значителна степен. Още повече, приложението, съгласно настоящото изобретение, е също така значително при изместване на кортикостероидното лечение на автоимунните болести, което е известно, че се съпровожда с тежки странични ефекти.

Патентни претенции

1. Използване на един или повече диалкилфумарати за получаване на фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че е предназначен за лечение на реакции на приемника в зависимост от присаждането или реакции на присаждане в зависимост от приемника при трансплантация на органи или клетки.

2. Използване на един или повече диалкилфумарати за получаване на фармацевтичен състав, характеризиращо се с това, че е предназначено за лечение на автоимунни болести, избрани от групата, включваща диабет с юношеско начало, тироидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия и хроничен активен (липоиден) хепатит.

3. Използване, съгласно претенции 1 или 2, на един или повече диалкилфумарати с формула



характеризиращо се с това, че радикалите R_1 и R_2 , които могат да бъдат еднакви или различни, независимо един от друг представляват линейен, разклонен или цикличен, наситен или ненаситен C_{1-20} алкилов радикал, който може да бъде заместен с халоген (хлор, флуор, йод, бром), хидроксид, C_{1-4} алкокси, нитро или циано, за получаване на фармацевтичен състав, предназначен за използване в трансплантационната медицина или за лечение на автоимунни болести, избрани от групата, включваща диабет с юношеско начало, тироидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия и хроничен активен (липоиден) хепатит.

4. Използване, съгласно претенция 3, характеризиращо се с това, че радикалите R_1 и R_2 са метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, sec-бутил, t-бутил, пентил, циклопентил, 2-етилхексил, хексил, циклохексил, хептил, циклохептил, октил, винил, алил, 2-хидроксиетил, 2- и/или 3-хидроксипропил, 2-метоксиетил, метоксиетил, или 2- или 3-метоксипропил.

5. Използване, съгласно претенции 3 или 4, характеризиращо се с това, че радикалите R_1 и R_2 са еднакви и представляват метил или етил.

6. Използване, съгласно която да е от претенции от 1 до 5, характеризиращо се с това, че активните ингредиенты се смесват в орален състав под форма на таблетки, микротаблетки, пелети или гранулати, по възможност, в капсули или сашета.

7. Използване, съгласно претенция 6, характеризиращо се с това, че размерът на средният диаметър, съответно на пелетите или микротаблетките е в границите от 300 до 2000 μm .

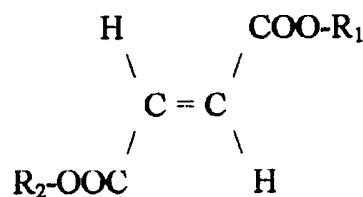
8. Използване, съгласно претенции от 1 до 7, характеризиращо се с това, че съставът се получава под форма на меки или твърди желатиновни капсули.

9. Използване, съгласно която да е от претенции от 1 до 8, характеризиращо се с това, че съставът съдържа активен ингредиент в количество, съответстващо на 10 до 300 mg фумарова киселина.

10. Използване, съгласно претенции от 6 до 9, характеризиращо се с това, че дозичните единици на лекарствата се получават с цялостно покритие.

11. Използване, съгласно която да е от претенции от 1 до 5, характеризиращо се с това, че лекарствата се използват под форма на състави за подкожно и трансдермално администриране, състави за парентерално администриране и състави за ректално администриране.

12. Фармацевтичен състав под форма на микротаблетки или пелети, характеризиращ се с това, че съдържа един или повече диалкилфумарати с формула



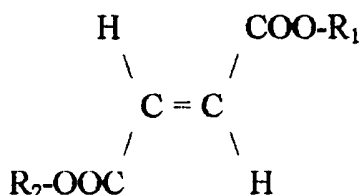
в която R_1 и R_2 , които могат да бъдат еднакви или различни, независимо един от друг представляват линеен, разклонен или цикличен, наситен или ненаситен C_{1-20} алкилов радикал, който може да бъде заместен с халоген (хлор, флуор, йод, бром), хидроксид, C_{1-4} алкокси, нитро или циано, и подходящи носители и ексципиенти за приложение в трансплантационната медицина или за лечение на автоимунни болести като полиартрит, множествена склероза, диабет с юношеско начало, тироидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия, хроничен активен (липоиден) хепатит, псориазис, псориазисен артрит, невродерматит и ентеритис регионалис на Crohn.

13. Състав, съгласно претенция 12, характеризира се с това, че съдържа диметилфумарат, диетилфумарат или метилетилфумарат.

14. Състав, съгласно претенции 12 или 13, характеризира се с това, че съдържа активен ингредиент в количество, съответстващо на 10 до 300 mg фумарова киселина.

15. Използване на един или повече диалкилфумарати за получаване на фармацевтичен състав под формата на микротаблетки или пелети, характеризира се с това, че е предназначен за лечение на автоимунни болести, избрани от групата, включваща полиартрит, множествена склероза, диабет с юношеско начало, тироидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия, хроничен активен (липоиден) хепатит.

16. Използване, съгласно претенция 15, на един или повече диалкилфумарати с формула



в която R_1 и R_2 , които могат да бъдат еднакви или различни, независимо един от друг представляват линеен, разклонен или цикличен, наситен или ненаситен C_{1-20} алкилов радикал, който мо-

же да бъде заместен с халоген (хлор, флуор, йод, бром), хидроксид, C_{1-4} алкокси, нитро или циано, за получаване на фармацевтичен състав, характеризира се с това, че е предназначен за лечение на автоимунни болести, избрани от групата, включваща полиартрит, множествена склероза, диабет с юношеско начало, тироидит на Hashimoto, болест на Grave, общ лупус еритематодес (SLE), синдром на Sjogren, злокачествена анемия и хроничен активен (липоиден) хепатит.

17. Използване, съгласно претенция 16, характеризира се с това, че радикалите R_1 и R_2 са метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, sec-бутил, t-бутил, пентил, циклопентил, 2-етилхексил, хексил, циклохексил, хептил, циклохептил, октил, винил, алил, 2-хидроксиетил, 2- и/или 3-хидроксипропил, 2-метоксиетил, метоксиетил или 2- или 3-метоксипропил.

18. Използване, съгласно претенции 15 или 16, характеризира се с това, че радикалите R_1 и R_2 са еднакви и представляват метил или етил.

19. Използване, съгласно която да е от претенции от 15 до 18, характеризира се с това, че активните ingrediente се смесват в орален състав под форма на таблетки, микротаблетки, пелети или гранулати, по възможност, в капсули или сашета.

20. Използване, съгласно която да е от претенции от 15 до 19, характеризира се с това, че размерът на средния диаметър, съответно на пелетите или микротаблетките е в границите от 300 до 2000 μm .

21. Използване, съгласно претенция 19, характеризира се с това, че съставът се получава под форма на меки или твърди желатинови капсули.

22. Използване, съгласно която да е от претенции от 15 до 21, характеризира се с това, че съставът съдържа активен ингредиент в количество, съответстващо на 10 до 300 mg фумарова киселина.

23. Използване, съгласно претенции от 19 до 22, характеризира се с това, че дозичните единици на лекарствата се получават с цялостно покритие.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Делев

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 43200

Тираж: 40 3С