

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

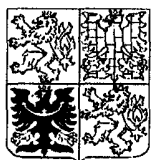
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2336-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.01.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9500209**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/SE96/00036**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/22104**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 38/13

(71) Přihlášovatel:

ELMÉR Eskil, Lund, SE;
UCHINO Hiroyuki, Tokyo, JP;
KEEP Marcus, Lund, SE;
KOKAIA Merab, Lund, SE;

(72) Původce:

Elmér Eskil, Lund, SE;
Uchino Hiroyuki, Tokyo, JP;
Keep Marcus, Lund, SE;
Kokaia Merab, Lund, SE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití cyclosporinů pro výrobu léčiva určeného pro ošetření člověka trpícího nervovým infarktem a výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo obsahující cyclosporiny

(57) Anotace:

Použití množství cyclosporinů, nebo jejich funkčních derivátů, metabolitů, variant nebo solí, účinného pro ošetření nervového infarktu pro výrobu léčiva určeného pro ošetření člověka trpícího nervovým infarktem, jehož hematoencefalická bariéra byla otevřena nebo u kterého je cyclosporin A schopen překonat tuto hematoencefalickou bariéru. Vynález se rovněž týká výrobku obsahujícího obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené uvnitř obalového materiálu, přičemž toto farmaceutické činidlo obsahuje zmíněné cyclosporiny nebo jejich funkční deriváty, metabolity, varianty nebo soli.

CZ 2336-97 A3

Použití cyclosporinů pro výrobu léčiva určeného pro ošetření člověka trpícího nervovým infarktem a výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo obsahující cyclosporiny

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických kompozic a léčiv obsahujících farmaceuticky účinnou látku cyclosporin A, jeho varianty nebo farmaceuticky přijatelné deriváty použitelné pro ošetření cerebrální ischemie, mozkového infarktu a mozkových poruch za podmínek, situací a při použití způsobů, při kterých byla hematoencefalická bariéra otevřena, porušena, přemostěna, podrobena transgresi nebo překročena a účinná látka se dostane do kontaktu s neurony a nervovými podpěrnými buňkami. Vynález se rovněž týká způsobu použití zmíněných farmaceutických kompozic a léčiv.

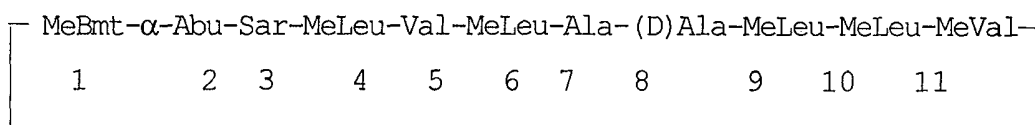
Dosavadní stav techniky

Centrální nervová tkáň, přesněji periferní nervová tkáň, se velmi špatně obnovuje. Poškození nervové tkáně tedy způsobuje rozsáhlou trvalou invaliditu a často je rovněž příčinou smrti. Poškození nervové tkáně se projevuje různými způsoby, například jako ischemie při cerebrovaskulárních příhodách, cerebrálních oběhových poruchách, absolutní a relativní hypoxii, v důsledku poruchy metabolismu a v důsledku různých forem poranění. V oblastech fokální ischemie nebo poškození je jádro pravděpodobnějšího poškození obklopeno perifokálním polostínem menšího poškození. Neurony v polostínu mohou po určitý čas udržovat homeostázi a

jejich možná záchrana pomocí farmakologických činidel je vyšší.

Současné léčení nervových poškození je značně omezeno. V nemocnicích jsou v období po proběhnutí nervového infarktu, například po mrtvici nebo po úrazu, používána různá podpůrná opatření. Je pravda, že se několik léčiv setkalo s různými dílčími úspěchy, ale žádné z nich nepřineslo úspěch úplný jako činidlo pro ochranu nervové funkce, potřebné v případě nervového infarktu. Pro klinické ošetření angiospasmu po subarachnoidální hemoragii se používá Nimodipin, což je blokační činidlo kalciových kanálků. Při stlačení míchy se účinně používají velmi vysoké dávky steroidu Methylprednisolonu. Tirilazad, 21-aminosteroid, vázaný na skevendžr volných radikálů, se podrobil klinickým testům, které měly prověřit jeho schopnost redukovat poškození způsobené mrtvicí. Vysoký počet případů vzniku trvalé invalidity v důsledku nervového infarktu a současný nedostatek skutečně účinného, nervově ochranného činidla volá po potřebě objevení zmíněného činidla.

Nyní se zjistilo, že léčivo, známé jako cyclosporin A, které má obecný vzorec:



je použitelným a účinným nervově ochranným činidlem.

Rovněž je známo, že cyclosporin A je imunosupresivní účinnou látkou. Výše zmíněné léčivo je rovněž popsáno v patentu US 4,117,118 a nespočtu dalších patentů, které se týkají jeho výroby, formulace a imunosupresivních vlastností.

Cyclosporin A je produktem houby *Tolypocladium Inflatum* Gams. Jedná se o cyklickou polyamino-kyselinovou molekulu, obsahující 11 aminokyselin. Jedna z aminokyselin je pro cyclosporin A unikátní. Touto kyselinou je β -hydroxyaminokyselina, označovaná jako butenyl-methyl-threonin (MeBmt), mající molekulovou hmotnost 1202,6 a chemický vzorec $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$.

Tato molekula je vysoce lipofilní a prakticky nerozpustná ve vodě. Biologická dostupnost po orálním podání se pohybuje mezi 8 až 60 % částečně v závislosti na proudění žluči. Účinná složka je absorbována zejména v tenkém střevě. Přibližně až 58 % účinné složky se transportuje v krvi uvnitř červených krvinek a zbývajících přibližně 10 až 20 % v leukocytech, a 33 % navázaných na plasmové proteiny. V plasmě se cyclosporin A váže na vysoce hustotní lipoproteiny a nízkohustotní lipoproteiny a velmi nízkohustotní lipoproteiny a malý podíl na albumin. Velmi malý podíl se vyskytuje v plasmě volně.

Účinná složka podléhá extenzivnímu metabolismu, zejména v játrech, pomocí cytochromového systému P450. Pomocí chemických modifikací, například hydroxylace, demethylace, oxidace a tvorby epoxidů, lze získat přinejmenším alespoň 30 známých metabolitů cyclosporinu A. Existuje celá řada variant cyclosporinu A, lišících se například jedinou

aminokyselinou, které mají podobné farmakologické vlastnosti.

V tělech pacientů dochází k enterohepatické cirkulaci, to znamená, že střevní bakterie může metabolizovat účinnou látku spolu s absorpcí dalších metabolitů. 95 % jedné dávky poskytnuté orálně lze nalézt ve stolici během 95 hodin. Zbývající frakce se vyloučí přes ledviny. Za normálních podmínek neprochází cyclosporin A ani jeho metabolity hematoencefalickou bariérou.

Celá rodina cyclosporinů, všechny deriváty, varianty, varianty aminokyselin, metabolity včetně variant monohydroxylátů a trihydroxylátů, N-demethylátů, aldehydů, karboxylátů, konjugátů, sulfátů, glukuronidů, intramolekulárních cyklizací a variant než cyklické struktury, stejně jako krátkých peptidů a aminokyselin a jejich derivátů a solí, budou dále označovány jako cyclosporiny. Farmakologicky přijatelné formy cyclosporinů budou dále označovány jako léčivo nebo léčiva.

Podstata vynálezu

Vynález se týká léčiv z rodiny cyclosporinů a všech známých solí, variant, variant aminokyselin, derivátů, metabolitů a jejich solí a derivátů, určených pro ošetření níže uvedených stavů. Tato léčiva zahrnují cyclosporin A, cyclosporin C, cyclosporin D a cyclosporin G. Tato léčiva zahrnují všechny produkty houby *Tolyocladium Inflatum* Gams. Mezi známé metabolity cyclosporinu A lze například zahrnout

následující metabolity: (podle Cay Hawkovy nomenklatury) AM1, AM9, AM1c, AM4N, AM19, AM1c9, AM1c4N9, AM1A, AM1A4N, AM1Ac, AM1AL, AM11d, AM69, AM4N9, AM14N, AM14N9, AM4N69, AM99N, Dihydro-CsA M17, AM1c-GLC, sulfátový konjugát cyclosporinu, unfdl, BH11a, BH15a, B, G, E (a podle Maurerovy nomenklatury) M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M11, M12, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M20, M21, M22, M23, M24, M25, M26, MUNDF1 a MeBMT. Některé metabolity cyclosporinu G zahrnují GM1, GM9, GM4N, GM1c, GM1c9 a GM19.

Nervový systém zahrnuje mnoho struktur, které se skládají z následujících komponent. Těmito komponentami jsou neurony, neurální podpůrné buňky, podpůrná nervová tkáň, Schwannovy buňky, vaskulatura obsažená uvnitř a nesoucí tyto struktury, centrální nervá soustava, mozek, mozkový kmen, mícha, spojení centrální nervové soustavy s periferní nervovou soustavou, periferní nervová soustava a všechny příbuzné struktury, které jsou zde definovány jako nervová tkáň.

Funkce nervového systému a jeho částí se projevuje ve snímání okolního prostředí, uvědomování si tohoto prostředí, homeostázy na něj a interakce s ním. Funkce nervové soustavy se projevuje například schopností vykonávat běžné aktivity denního života, pracovat, myslet a mluvit. Tyto funkce nervové tkáně jsou zde definovány jako nervová funkce.

Porucha nervové tkáně se může projevovat mnoha způsoby a přichází z mnoha zdrojů s mnoha různými následky. Tyto následky zahrnují například poruchu nervové tkáně a odumření nervové tkáně, poškození mozku

a destrukci mozku celého nebo jeho části a výslednou smrt, invaliditu, přičemž neurologický deficit a smrt jsou zde definovány jako nervový infarkt.

Nervový infarkt může mít celou řadu různých příčin, například ischemii, hypoxii, cerebrovaskulární příhodu, metabolickou, toxickou nebo neurotoxickou příčinu, úraz, chirurgický zákrok, iatrogenní příčinu, tlak, působení hmoty, krvácení, teplotu, chemickou příčinu, radiaci, vasospasmus, neurodegenerační chorobu, neurodegenerační proces, infekci, epilepsii a jejich sekundární účinky.

Nervová ochrana je zde definována jako účinek, který redukuje, staví nebo zlepšuje nervový infarkt a chrání, resuscituje nebo oživuje nervovou tkáň, která trpěla nervovým infarktem.

Neuroprotektivní činidlo je zde definováno jako účinná složka nebo léčivo nebo farmakologická kompozice obsahující účinnou dávku léčiva pro ošetření nervového infarktu, která bude účinně redukovat, stavět nebo zlepšovat nervový infarkt a která bude poskytovat ochranu, resuscitovat nebo obnovovat nervovou tkáň, která trpí nervovým infarktem.

Vynálezem je skutečnost, že cyclosporiny jsou neuroprotektivními činidly.

Vynález se dále týká farmaceutických kompozic obsahujících dávku cyclosporinů léčících nervový infarkt, které představují neuroprotektivní činidla.

Vynález se rovněž týká farmaceutických kompozic, jak jsou definovány níže, které obsahují dávku účinné látky a která jsou neuroprotekčními činidly.

Cyclosporiny zajišťují nervovou ochranu pomocí mechanismu ochrany intracelulární biochemie, formy, funkce a organel před nevratným poškozením v průběhu periody, kdy dochází ke ztrátě celulární homeostázy. Cesta od poškození buňky k odumření buňky je blokována tímto neuroprotekčním činidlem, takže potom, co buňka projde fyziologickou trhlinou, je tato buňka schopna opět vytvořit rovnovážný stav a namísto odumření opravit poškození. Žádné léčivo neblokuje odumření buňky nervové tkáně tak, jako cyclosporiny. Cyclosporiny blokují buď konec cesty vedoucí k odumření buňky nebo několik rozhodujících sekvenčních kroků nebo paralelní biochemické a organelové poruchové cesty, vedoucí k odumření buňky. Tak silný cerebrálně-neuroprotekční účinek nebyl doposud zjištěn u žádné z terapeuticky účinných látek, známých z dosavadního stavu techniky.

Vynález je tedy nový a představuje zcela novou aplikaci cyclosporinů. Cyclosporiny, jako cyklické peptidy, jsou zcela novou třídou látek, a nepatří do skupiny látek používaných jako neuroprotekční činidla v minulosti. Cyclosporiny jsou neuroprotekčními činidly pro ošetřování cerebrálních poruch a nedostatečností různých původů. Cyclosporiny jsou neuroprotekčními činidly při přijatelných fyziologických a farmakologických dávkách. Cyclosporiny jsou zvláště vhodné pro ošetřování nervových infarktů, způsobených cerebrálně vasulárními poruchami a nedostatečnostmi, hypoxiemi a úrazovými poškozeními mozku. Vynález se

týká obecného neuroprotektivního účinku cyclosporinů, za všech podmínek, ohrožujících životnost buněk nervové tkáně.

Předmětem vynálezu je rovněž použití cyclosporinů pro přípravu léčiva a farmaceutické kompozice, určených pro terapeutické neuroprotektivní použití v případech, ve kterých dochází k nervovému infarktu. Tyto případy zahrnují například úrazy (tržné rány, vnitřní poranění hlavy, poškození nitrolebeční hmoty a zvýšení nitrolebečního tlaku, chirurgické a iatrogenní poškození), fyziologické abnormality (například elektrolytické, glukózové, vitamínové, metabolické, homeostatické), jedy (například metabolické, toxiny, neurotoxiny), radiace (včetně akutních a opožděných efektů) a vasospasmy, a sekundární a opožděné účinky. Specifické systémy, na které se neuroprotektivními činidly působí, zahrnují vizuální a optický, sluchový, vestibulární a čichový systém. Specifický zájem zasluhují kromě mozku rovněž oblasti nervových tkání mozkového kmene, míchy (například myelitis a myelopatie) a periferní nervová soustava. Mezi neurodegenerační choroby a procesy lze zařadit Alzheimerovu, Parkinsonovu a Huntingtonovu chorobu, epilepsii (včetně status epilepticus), infekce (například oparová infekci, neurologické následky AIDS, myelopatie AIDS, atd.) a stárnutí.

Cyclosporiny jsou vhodné pro neuroprotektivní léčení nervového infarktu na zárodečné a zhoubné nervové tkáni, používané ke kultivaci buněk, produkci a klinickým transplantačním terapiím u lidských organizmů.

Cyclosporiny jsou vhodné pro neuroprotektivní ošetření neurálních buněčných kultur, glielových buněčných kultur, neurálních a glielových buněčných kultur, nádorových buněčných kultur jak neurálního, tak glielového původu, transfektovaných, geneticky vytvořených buněčných struktur včetně těch periferního původu, například sympatické nervové uzliny, dorzální kořenové nervové uzliny, feochromocytomů a Schwannových buněk.

Vynález se rovněž týká použití cyclosporinů pro výrobu léčiva a farmaceutické kompozice, které jsou určeny pro terapeutické neuroprotektivní použití při léčení následujících stavů, situací a chorob, při kterých dochází k nervovému infarktu, ke kterému došlo v důsledku cerebrovaskulárních příhod, mrtvice a ischemické poruchy. Příčiny a zdroje cerebrovaskulární příhody zahrnují nitrolebeční příčiny, tlak související s ischemií, vnělebeční příčiny, embolické příčiny, vaskulopatie a coagulopatie. Příčiny a zdroje hypoxie zahrnují ohrožení dýchání a hypoxii celého těla, anemii, malfunkce a hypotense červených krvinek a hemoglobinu.

Tato patentová přihláška se rovněž týká podání cyclosporinů a to jak před, nebo v průběhu a po proběhnutí nervového infarktu s cílem chránit nervovou tkáň a nervovou funkci. Vynález se tedy týká nového léčení nervového infarktu.

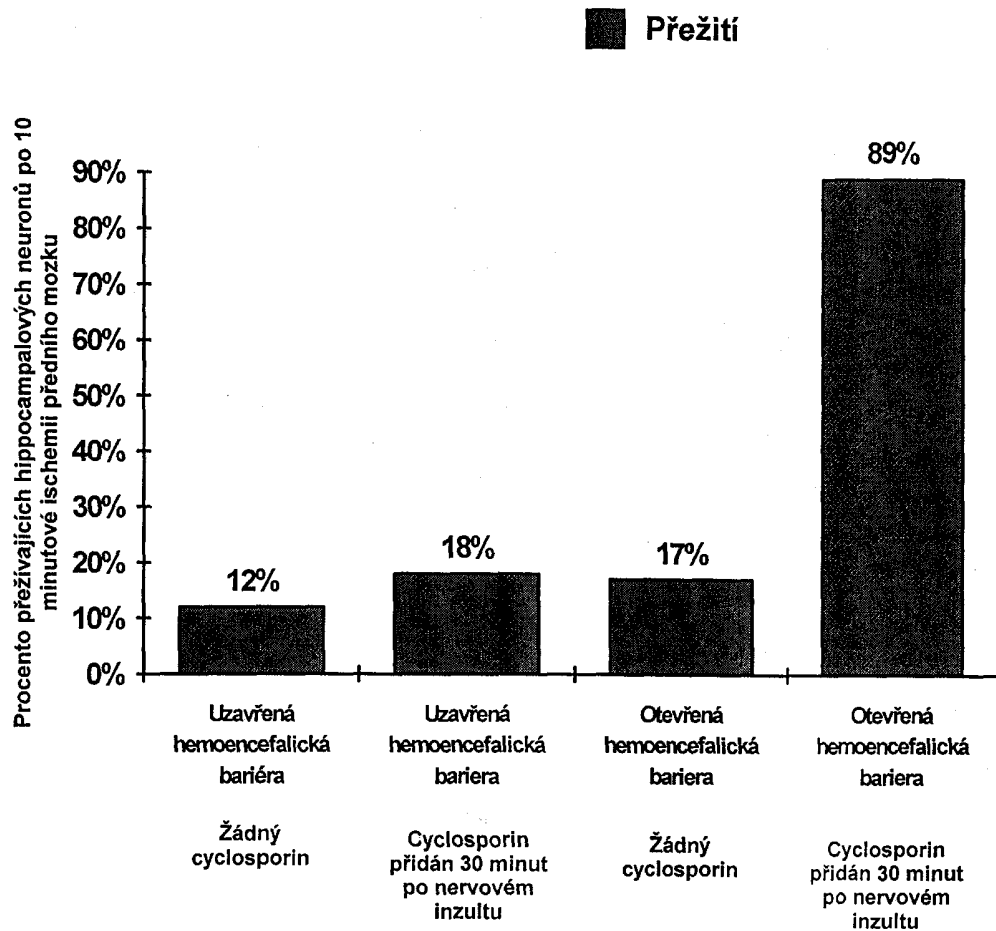
Neuroprotektivní vlastnosti cyclosporinů nebyly dosud známy, protože cyclosporiny zpravidla neprocházejí hematoencefalickou bariérou. Vynález uvádí, že cyclosporiny jsou neuroprotektivní za podmínek,

situací a u způsobů, při kterých byla hematoencefalická bariéra otevřena, porušena, obejita, transgredována, zrušena nebo překročena tak, že se cyclosporiny mohou dostat do kontaktu s nervovou tkání.

Hematoencefalická bariéra, která se nachází v endotelových buňkách, spojujících kapiláry v mozku. Mezi těmito specifickými endotelovými buňkami jsou těsně svázaná spojení označována jako zonulové okludenty, které brání difúzi větších molekul z vaskulárního prostoru do mozku. Na vaskulárním povrchu kapilár je elektrostatický náboj, který odpuzuje nábojem opatřené molekuly a brání jim ve vstupu. Existuje zde mechanismus aktivního transportu určitých molekul do mozku a dalších ven z mozku. Účinné látky vysoce rozpustné v tucích zpravidla procházejí hematoencefalickou bariérou snadno. Způsoby porušení této bariéry jsou v daném oboru dobře známy a zahrnují podání nabitých chemikálií, mechanické porušení bariéry, úraz, balení léčiva do mikrosomů, čímž se léčivo stane lipofilnějším, nebo jeho konjugaci s další látkou, která proniká snadno.

Stejné principy se aplikují na další způsoby dopravy. V případě intraarteriálního vstřikování, při katéetrovém vstřikování nebo infúzi do cerebrální arterie vedoucí do mozku, mohou být činidlo, otevírající hematoencefalickou bariéru, a léčiva podány postupně nebo společně. Cyclosporiny by mohly být podány venózní cestou, účinná látka pro otevření hematoencefalické bariéry může být podána arteriální cestou.

Experimentální zvířata byla podrobena hypotenzii, odkrvení a ischemii předního mozku, kterých se dosáhlo zaškrcením bilaterálních krčních tepen na dobu 10 minut. Neurony CA1 oblasti hippocampu jsou velmi náchylné k ischemickému inzultu a výslednému odumírání buněk. U zvířat, kterým bylo aplikováno pouze vehikulum při otevření hematoencefalické bariéry nebo bez otevření této bariéry, se zaznamenalo 80 % odumření buněk. U zvířat, která přijala cyclosporin A v případě, kdy nedošlo k otevření hematoencefalické bariéry, bylo procento odumřelých buněk vyšší než 80%. U zvířat, která přijala cyclosporin A při otevření hematoencefalické bariéry, došlo pouze k 11 % odumření buněk. Tento dramatický vzrůst nervové ochrany je mnohem větší, než v případě jakéhokoliv dalšího známého neuroprotektivního činidla. Tato nervová ochrana před inzultem, spojeným s hypoxií a ischemickým inzultem, spočívající v kombinaci cyclosporinu a otevření hematoencefalické bariéry je novým objevem. Výsledky testů nervové ochrany, prováděné na zvířecích modelech trpících lidským nervovým ischemickým inzultem, při kterých byla otevřena hematoencefalická bariéra, jsou vyneseny v níže uvedeném grafu.



Cyclosporiny nejsou zpravidla schopny procházet hematoencefalickou bariérou. I když se jedná o lipofilní látky, jsou považovány za látky, které jsou blokovány těsnými endotelovými buněčnými spoji. Je zajímavé, že po porušení hematoencefalické bariéry, například v kultuře, jsou cyclosporiny zachyceny a shromážděny v neuronech, přičemž dosahují po 25 minutách poměru neuron : roztok, odpovídajícímu 20. Z toho se dá usuzovat, že pokud bude hematoencefalická bariéra otevřena, i když jen po krátkou dobu, může dojít k aktivnímu zachycení podstatného množství v mozkových neuronech. Po opětovném uzavření hematoencefalické bariéry by cyclosporiny zůstaly

zachyceny v mozku. Endotelové buňky mozkových kapilár mají na svém lumenálním povrchu rovněž ATP dependentní aktivní odtokový mechanismus pro cyclosporiny, označovaný jako „transportér množiny účinných látek“, (multidrug transporter) P-glykoprotein. Pokud by byly cyclosporiny schopny vstupovat do endotelových buněk, potom by jim jejich lipofilní povaha pravděpodobně umožnila přístup k připojené glii a neuronům. Krátce blokování nebo „otrava“ tohoto P-glykoproteinu léčivými nebo protilátkami by mohla představovat elegantní a jednoduchý způsob převedení cyclosporinů přes hematoencefalickou bariéru v kritické době, během hodin bezprostředně následujících po ischemii.

Cyclosporiny mohou překonat hematoencefalickou bariéru různými způsoby.

Po cerebrovaskulární příhodě prorazí ischemie samotná během 6 hodin hematoencefalickou bariéru a molekuly, například cyclosporinu, jsou schopny vstoupit do mozku. Osmotická činidla, například hypertonická radiokontrastní činidla, mannitol, močovina, roztoky arabinózy a sacharózy, jsou rovněž schopna dočasně prorazit hematoencefalickou bariéru, která umožní terapeutické účinné složce dopravu do mozku. Tato činidla jsou zpravidla poskytována ve formě hypertonického roztoku, který je podáván formou 30 sekundové infúze skrze hlavní mozkovou arterii. Zvýšená propustnost se může objevit okamžitě a může trvat 20 minut až 2 hodiny, přičemž potom dojde ke blokaci velkých molekul před malými molekulami. Tento způsob otevření hematoencefalické bariéry, který umožní dopravu jinak exkludovaných chemoterapeutických

účinných látek, se používá úspěšně při léčení mozkových nádorů u lidí.

Hematoencefalická bariéra by mohla být otevřena méně invazivní a běžnější intravenózní cestou (standardním intravenózním spojením v předloketní žíle) za použití roztoku mannitolu. Chemikálie, například pozitivně nabitý protamin, naruší negativně repulzující náboj na vaskulárním endotelu mozku a tak dočasně otevře hematoencefalickou bariéru. Tyto chemikálie jsou zpravidla podávány pomocí intrakarotidové injekce. Složení cyclosporinů lze chemicky upravit například (de)glykosylací, kationizací, záchytem liposomu nebo konjugací s látkou nebo nosičem, kteří usnadní přepravu přes hematoencefalickou bariéru tak, aby byly schopny lépe pronikat skrze tuto hematoencefalickou bariéru, tj. aby byly lépe rozpustné v tucích.

Podání farmaceuticky účinné složky lze realizovat libovolnou vhodnou cestou včetně orální, sublingvální, nazální, inhalováním a parentelální cestou (včetně intraperitoneální, intraorgánové, podkožní, intradermální, intramuskulární, intraartikulární, venózní (centrální, hepatickou nebo periferní), lymfatickou, kardiální, arteriální včetně selektivního nebo superselektivního cerebrálně arteriálního přístupu, retrogradační perfusí skrze cerebrálně venózní systém, přes katétr do mozkového parenchymu nebo do mozkových komor), přímou expozicí nebo pod tlakem do nebo skrze mozek nebo míšní tkáň, nebo libovolné komory mozkomíšního moku, vstříkáním do subarachnoidálního, mozkocisternového, subdurálního nebo epidurálního prostoru, prostřednictvím punkce mozkové cisterny nebo prostřednictvím lumbární punkce,

intra a periokulární instilací včetně obstrukce oka, injekcí do oční bulvy, do struktur a vrstev oka, do ucha, (včetně Eustachovy trubice, mastoidních vzduchových buněk, vnějších a vnitřních sluchových kanálků, tympanické membrány, středního ucha, vnitřního ucha včetně kochleospinálního ganglionu a vnitřního ušního labyrintu, stejně jako prostřednictvím enterální, střevní, rektální, vaginální, uretální nebo měchýřocisternovou cestou. Rovněž při *in utero* a perinatální indikaci se účinná látka injektuje do svaloviny matky nebo do orgánů matky, včetně dělohy, čípku a vaginy, do embrya, plodu, novorozence a souvisejících tkání a prostor, například anionického vaku, pupeční šňůry a pupeční arterie nebo do žil a placenty, přičemž výhodnou cestou je parentelální cesta. Výhodná cesta bude vždy záviset na stavu ošetřovaného pacienta.

Součástí vynálezu je podání účinné látky pomocí libovolného prostředku účelně porušujícího mozkový nebo míšňový parenchym nebo porušení hematoencefalické bariéry mechanickým, tepelným, kryogenním, chemickým nebo toxickým způsobem, nebo způsobem využívajícím receptorový inhibitor nebo zesilovač, osmotický tlak, změnu náboje, radiaci, fotony a elektrickou nebo jinou energii.

Vynález zahrnuje všechny způsoby podání farmakologicky účinné látky spolu se všemi metodami otevření, přemostění nebo porušení hematoencefalické bariéry, přičemž tyto účinné látky mohou být podávány v kombinaci, současně nebo postupně, s cílem dostat farmaceuticky účinnou složku do kontaktu s nervovou tkání.

Vynález zahrnuje možnost zahrnout načasování posloupnosti dopravy farmaceuticky účinných látek do preventivního ošetření. Aby se umožnilo farmaceuticky účinným látkám dosáhnout co možná nejlepší ochrany nervové tkáně poškozené v důsledku nervového infarktu je zapotřebí, aby se tyto látky dostaly co možná nejdříve do zasažených buněk. Proto je možné aplikovat tyto účinné látky před vypuknutím nervového ischemického infarktu, v situacích zvýšené pravděpodobnosti ischemie nebo mrtvice. Mezi známé nebo předvídatelné situace lze zahrnout například chirurgické zákroky (karotidovou endarterektomií, operace kardiální, vaskulární, aortické a ortopedické zákroky), endovaskulární procedury, například libovolných typů arteriálních kateterizací (karotidových, vertebrálních, aortických, kardiálních, renálních, spinálních, Adamkiewiczovy a dalších typů), prováděných z diagnostických nebo terapeutických účelů včetně vyhodnocení a ošetření vaskulární stenózy, aneurismu nebo arteriovenózní malformace a/nebo injektáže embolických činidel, cívek nebo balónků při hemostázi, přerušení vaskularity nebo ošetření mozkových lézí, predisponování lékařských podmínek, včetně srpkový dočasných ischemických ataků, předvídatelných embolií nebo následných mrtvic. Pokud jde o následná ošetření, v případě mrtvice nebo ischemie, které proběhnou před podáním cyclosporinů, je důležité podat účinnou látku, která má působit na buňky co možná nejrychleji. To znamená buď ještě v průběhu probíhající mrtvice nebo ischemie, nebo co možná nejrychleji po nich. Doba mezi mrtvicí, diagnózou a ošetřením by se měla zkrátit na minimum, aby se zabránilo poškození a odumírání buněk. V ideálním případě by se mělo otevření hematoencefalické bariéry a

současné poskytnutí cyclosporinů pro vstup do mozku a ischemické tkáně realizovat co možná nejdříve po mrtvici.

I když je možné podat farmaceuticky účinnou látku samotnou, je výhodné ji podat jako součást farmaceutické kompozice. Farmaceutická kompozice podle vynálezu obsahuje alespoň jednu farmaceuticky účinnou látku, jak byla definována výše, společně s jedním nebo několika vhodnými nosiči a případně dalšími farmaceuticky účinnými léčivy. Nosiče musí být vhodné v tom smyslu, že musí být schopny koexistovat s dalšími činidly farmaceutické kompozice a nesmí být škodlivé pro příjemce. Tato farmaceuticky účinná činidla zkombinovaná způsobem popsaným v tomto odstavci s dalšími vhodnými, v daném oboru známými činidly, jsou zde definována jako farmaceutická kompozice.

Farmaceutická kompozice zahrnuje farmaceutické kompozice, které lze vhodně aplikovat cestami zahrnujícími orální, sublingvální, nazální, inhalovací, parentelální (včetně intraperitoneální, intraorgánové, podkožní, intradermální, intramuskulární, intraartikulární, venózní (centrální, hepatickou nebo periferní), lymfatickou, kardiální, arteriální cestu včetně selektivního nebo superselektivního cerebrálně arteriálního přístupu, retrogradační perfuse skrze cerebrálně venózní systém, přes katétr do mozkového parenchymu nebo do mozkových komor), přímou expozicí nebo pod tlakem do mozku, míšní tkáně nebo libovolné komory mozkomíšního moku, nebo skrze mozek nebo míšní tkáň, nebo libovolné komory mozkomíšního moku, vstříkávání do subarachnoidálního, mozkocisternového, subdurálního nebo epidurálního prostoru prostřednictvím

punkce mozkové cisterny nebo prostřednictvím lumbární punkce, intra a periokulární instilací včetně obstrukce oka, injekcí do oční bulvy, do struktur a vrstev oka, do ucha, (včetně Eustachovy trubice, mastoidních vzduchových buněk, vnějších a vnitřních sluchových kanálků, tympanické membrány, středního ucha, vnitřního ucha včetně kochleospinálního ganglionu a vnitřního ušního labyrintu, stejně jako prostřednictvím nterální, střevní, rektální, vaginální, uretální nebo měchýřocisternové cesty. Rovněž při *in utero* a perinatální indikaci se účinná látka injektuje do svaloviny matky nebo do orgánů matky, včetně dělohy, čípku a vaginy, do embrya, plodu, novorozence a souvisejících tkání a prostor, například anionického vaku, pupeční šňůry a pupeční arterie nebo žil a placenty, přičemž výhodnou cestou je parentelální cesta.

Farmaceutickou kompozici lze distribuovat a vyrábět v běžně dostupných dávkových formách, například ve formě kapslí a ampulí, obsahujících farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu a rovněž ji lze vyrábět a distribuovat libovolným, v daném oboru známým, způsobem. Kromě farmaceuticky účinné látky může farmaceutická kompozice obsahovat další činidla, v daném oboru obvyklá, pro daný typ farmaceutické kompozice. Farmaceutická kompozice může mít například formu suspenzí, roztoků a emulzí farmaceuticky účinné látky v lipidu, bezvodých nebo vodných ředidlech, rozpouštědlech, rozpouštějících činidlech, emulgátorech, sirupech, granulátech nebo práscích, rozpouštědlech, nebo v jejich směsích. Farmaceutická kompozice může rovněž obsahovat barvicí činidla

konzervační látky, parfémy, aromatizující přísady a sladidla. Kromě farmaceuticky účinné látky může farmaceutická kompozice rovněž obsahovat další farmaceuticky účinné látky. Výroba a distribuce farmaceutické kompozice se provádí za použití technologií, odborníkům v daném oboru známých, například dokonalým promísením farmaceuticky účinné látky s kapalinami nebo s jemně rozptýlenými jemnými pevnými částicemi a popřípadě následným zpracováním farmaceutické kompozice do požadované jednotkové dávkové formy. Jednotková dávka, část a nosné vehikulum tvořící farmaceutickou kompozici budou zpravidla uzpůsobeny svým tvarem nebo obalem lékařskému podání, pro který jsou určeny.

Farmaceutická kompozice, určená pro orální podání, může být vyráběna a distribuována ve formě jednotlivých dávkových jednotek, například kapslí, pilulí, tablet, dražé, rozpustných prášků nebo oplatek, které obsahují známou dávku farmaceuticky účinné látky; ve formě prášků a granulátů; ve formě roztoků nebo suspenzí v sirupech, elixírech, ve formě lipidu, vodné tekutiny nebo bezvodé tekutiny; nebo ve formě emulze „olej ve vodě“ nebo „voda v oleji“.

Tablety mohou být vyrobeny lisováním nebo tvářením farmaceuticky účinné látky, případně s jednou nebo několika dalšími farmaceuticky účinnými sloučeninami. Lisované tablety mohou být vyráběny lisováním známého množství farmaceuticky účinné látky v dispergovatelném stavu, například ve formě prášků nebo granulí případně smísených s dalšími činidly zahrnujícími pojiva, maziva, inertní ředidla, konzervační látky a dispergační činidla v lisovacích strojích, v tomto

oboru běžně používaných. Tablety, vyráběné ve formě, lze vyrábět tvářením známého množství směsi farmaceuticky účinné látky, dalších farmaceuticky účinných sloučenin a dalších aditiv zvlhčených kapalným ředidlem ve strojích typických pro tuto výrobní oblast. Tyto tablety mohou být případně obaleny látkami zahrnujícími ochranné matrice, které mohou obsahovat zneprůhledňující látky nebo sladidla a mohou být formulovány tak, aby umožnily pomalé nebo kontrolované uvolňování farmaceuticky účinné látky, nebo uvolnění této látky v určité části trávicí soustavy. Kapsle lze vyrábět umístěním známého množství farmaceuticky účinné látky, dalších farmaceuticky účinných sloučenin a aditiv do dvoudílné nebo uzavřené želatinové kapsle nebo kapsle z další vodou rozpustné látky. Farmaceuticky účinná látka může být rovněž vyrobena jako farmaceutická kompozice v mikrozapouzdřené, mikrozomální, micelární a mikroemulzní formě.

Farmaceutickou kompozici, obsahující farmaceuticky účinnou látku, určenou pro orální podání lze vyrobit jako pastilky nebo tabletky, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, další farmaceuticky účinné sloučeniny a aditiva v ochucené bázi, například v klovatině a tragantu; jako pastilky, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, spolu s dalšími farmaceuticky účinnými sloučeninami a aditivou v inertní bázi, například v želatině nebo sacharóze; ústní výplachy, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, spolu s dalšími farmaceuticky účinnými sloučeninami a aditivou v přijatelné tekutině.

Farmaceutická kompozice, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, aplikovatelná lokálně

prostřednictvím kůže, může být vyrobena a distribuována ve formě mastí, olejů, krémů, lotionů, gelů, past a transdermálních náplastí, obsahujících farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, další farmaceuticky účinné sloučeniny, aditiva a přijatelné nosné médium.

Farmaceutická kompozice, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, určená pro nazální podání může být vyrobena a distribuována spolu s dalšími farmaceuticky účinnými kompozicemi a aditivou ve formě prášku pro inhalaci, nebo ve formě olejové, vodné nebo bezvodé kapaliny pro nosní sprej nebo kapky.

Farmaceutická kompozice, obsahující farmakologicky účinnou látku podle vynálezu, určená pro rektální podání může být vyrobena a distribuována ve formě čípků, krémů, pěn, výplachů a klystýrů spolu s dalšími farmaceuticky účinnými sloučeninami, vhodnými bázemi (zpravidla ředidly rozpustnými vodou), tuky a aditivou, známými odborníkům v daném oboru.

Farmaceutická kompozice, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, pro vaginální podání může být vyrobena a distribuována ve formě pesarů, čípků, krémů, gelů, pěn, výplachů nebo sprejů s dalšími farmaceuticky přijatelnými sloučeninami, vhodnými bázemi a aditivou, známými odborníkům v daném oboru.

Farmaceutická kompozice, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, pro parentelální podání může být vyrobena a distribuována z vodných a bezvodých sterilních injektážních roztoků, spolu s dalšími farmaceuticky účinnými sloučeninami, aditivou zahrnujícími antioxidanty, bakteriostatiky a soluty a

cukry (například mannitol), které umožňují farmaceuticky účinné látky vytvořit společně s krví příjemce isotonickou, hypotonickou nebo hypertonickou suspenzi; a rovněž vodné a bezvodé sterilní suspenze, které mohou zahrnovat suspenzační činidla a zahušťovadla. Farmaceutické kompozice mohou být vyrobeny a distribuovány v zásobnicích obsahujících jednu nebo několik dávek, například v uzavřených skleněných nebo plastických ampulích, lékovkách, lahvičkách a vacích ve formě tekutiny, nebo v suchém stavu, přičemž v tomto případě kompozice vyžaduje pouze bezprostředně před podáním přidání sterilní tekutiny, například vody, solného roztoku nebo roztoků dextransy. Roztoky a suspenze, připravené pro injektování do těla bezprostředně před aplikací, lze připravit z prášků a tablet výše popsaných druhů.

Farmaceutická kompozice, obsahující farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu, určená pro aplikování do mozku a s ním spojených struktur, míchy a s ní spojených struktur, ventrikulární soustavy a prostor mozkomíšního moku, může být vyrobena a distribuována z vodných a bezvodých sterilních injektážních roztoků, spolu s dalšími farmaceuticky účinnými sloučeninami, aditivy zahrnujícími antioxidanty, bakteriostatiky a soluty a cukry (například mannitol), které umožňují farmaceuticky účinné látky vytvořit společně s krví příjemce isotonickou, hypotonickou nebo hypertonickou suspenzi; a rovněž vodné a bezvodé sterilní suspenze, které mohou zahrnovat suspenzační činidla a zahušťovadla. Farmaceutické kompozice mohou být vyrobeny a distribuovány v zásobnicích obsahujících jednu nebo několik dávek, například v uzavřených

skleněných nebo plastických ampulích, lékovkách, lahvičkách a vacích ve formě tekutiny, nebo v suchém stavu, přičemž v tomto případě kompozice vyžaduje pouze bezprostředně před podáním přidání sterilní tekutiny, například vody, solného roztoku nebo roztoků dextrózy. Roztoky a suspenze, připravené pro injektování do těla bezprostředně před aplikací, lze připravit z prášků a tablet výše popsanych druhů.

Požadovanou jednotkovou dávkou farmaceutické kompozice jsou kompozice, které obsahují danou dávku farmakologicky účinné látky nebo nervový inzult ošetřující dávku nebo její vhodný podíl. Jednotková dávka podle vynálezu může rovněž zahrnovat komplexnější systémy, například dvounádobkové injekční stříkačky, injekční stříkačky s po sobě jdoucími odděleními, z nich jedno může obsahovat farmaceuticky účinnou látku podle vynálezu a druhé libovolné nezbytné ředidlo nebo vehikulum, nebo činidla potřebná pro otevření hematoencefalické bariéry. Činidla, obsažená v injekční stříkačce se mohou uvolňovat postupně nebo mohou tvořit směs, případně kombinaci dvou složek potom, co se uvede do pohybu píst injekční stříkačky. Tyto systémy jsou v daném oboru známy.

Farmaceutická kompozice zpravidla obsahuje 0,1 až 90 % farmaceuticky účinné látky, vztaženo k celkové hmotnosti kompozice. Pro dosažení účinné nervové ochrany může být při parentelální podání aplikováno 0,0001 mg až 50 mg/kg váhy pacienta na den a výhodně 0,001 až 25 mg/kg. Při enterálním podání činní toto množství 0,001 až 100 mg/kg, výhodně 0,01 až 60 mg/kg. Nicméně v určitých případech může být nezbytné tuto dávku změnit v závislosti na stavu, hmotnosti a

individuální reakci subjektu na ošetření, typu farmaceutické kompozice, ve které je farmaceuticky účinná látka podávána, způsobu podání a stadiu chorobného procesu, popřípadě na intervalu podání. Z výše uvedeného vyplývá, že aby se dosáhlo účinného terapeutického výsledku, musí se v některých případech subjektu podat menší množství účinné látky, než je výše definované minimální množství a naopak, v některých případech musí být překročena horní mez tohoto množství.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady 1 až 10 ilustrují výše popsaný vynález. Je však třeba uvést, že mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen příloženými patentovými nároky.

Příklady 1 až 6 ilustrují podmínky a situace, za kterých může být farmaceuticky účinná látka podle vynálezu uvedena do kontaktu s nervovou tkání, tj. při porušení nebo otevření hematoencefalické bariéry.

Příklad 1

Pod lokální anestézií se katétr zavedl podkožně do stehenní arterie a následně se vedl do jedné z vnitřních karotidových arterií. 270 ml hypertonického roztoku 20 % mannitolu se infuduje rychlostí 9 ml/s po dobu 30 sekund do vnitřní karotidové arterie, čímž se dosáhne porušení a otevření hematoencefalické bariéry.

Rozsah otevření hematoencefalické bariéry lze sledovat pomocí MRI nebo kontrastního CAT snímání.

Příklad 2

Pod lokální anestézií a sedativy se provedl chirurgický řez skalpem a odkryla se lebeční kost. Do lebky se vyvrtal otvor a otevřela se tvrdá plena. Skrze mozkový parenchym se zavedl katétr, přičemž se porušila a otevřela hematoencefalická bariéra. Konec katétru spočinul uvnitř ventrikulárního systému.

Příklad 3

Pacient měl cerebrovaskulární příhodu, doprovázenou porušením a otevřením hematoencefalické bariéry.

Příklad 4

Pacient utrpěl úraz hlavy, doprovázený porušením mozkové tkáně a porušením a otevřením hematoencefalické bariéry.

Příklad 5

Pacient utrpěl úraz míchy, doprovázený porušením tkáně míchy a porušením a otevřením hematoencefalické bariéry v míše.

Příklad 6

Pacient podstoupil chirurgický zákrok na mozku, doprovázený porušením a otevřením hematoencefalické bariéry.

Po porušení nebo otevření hematoencefalické bariéry se realizovalo podání farmaceutických kompozic podle vynálezu popsanych v příkladech 7 až 10.

Příklad 7

Sterilně injektovatelný koncentrát farmaceutické kompozice

Obsahující na ml:

Cyclosporin A	50 mg
Spiritus fortis	280 mg
Polyoxyethylátovaný ricinový olej	650 mg

Farmaceutická kompozice se sterilizovala teplem nebo radiací a následně umístila do uzavřené nádoby, například skleněné, při dávkách 1 nebo 5 ml.

1 ml sterilovaného injektovatelného koncentrátu farmaceutické kompozice se naředil v 20 ml solného roztoku tak, aby mohl být podán ve formě infúze nebo

injektáže do arterie, žíly, mozku, míchy nebo prostor mozkomíšního moku.

Příklad 8

Farmaceutická kompozice ve formě kapsle

Cyclosporin A	100 mg
Oxid železa E172	1 mg
Oxid titaničitý	3 mg
Ethanol	100 mg
Kukuřičný olej	415 mg
Želatina	280 mg
Labrafil	300 mg
Andrisorb	105 mg
Glycerol 85%	3 mg

Jednodílná nebo dvoudílná kapsle se připravila umístěním farmaceuticky účinné látky do jednodílné nebo dvoudílné želatinové kapsle.

Příklad 9

Farmaceutická kompozice ve formě kapsle se zvýšenou absorpční schopností

Cyclosporin A	100 mg
Oxid železa E172	1 mg
Oxid titaničitý	2 mg
Propylenglykol	150 mg
Tokoferol	1 mg
Ethanol	100 mg
Kukuřičný olej	345 mg
Želatina	300 mg
Glycerol 85%	40 mg
Polyoxyl 40 hydrogenovaný ricinový olej	405 mg

Jednodílná nebo dvoudílná kapsle se připravila umístěním farmaceuticky účinné látky do jednodílné nebo dvoudílné želatinové kapsle.

Příklad 10

Kapalná orálně aplikovatelná farmaceutická kompozice, obsahující na 1 ml:

Cyclosporin A	100 mg
Ethanol	100 mg
Kukuřičný olej	430 mg
Labrofil	300 mg

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití množství cyclosporinů, nebo jejich funkčních derivátů, metabolitů, variant nebo solí, účinného pro ošetření nervového infarktu pro výrobu léčiva určeného pro ošetření člověka trpícího nervovým infarktem, jehož hematoencefalická bariéra byla otevřena nebo u kterého je cyclosporin A schopen překonat tuto hematoencefalickou bariéru.

2. Použití podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m ,
že zmíněným cyclosporinem je cyclosporin A.

3. Výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené uvnitř obalového materiálu, v y z n a č e n ý
t í m , že zmíněné farmaceutické činidlo je terapeuticky účinné při redukování nebo prevenci nervových poškození způsobených úrazovým, metabolickým, ischemickým nebo hypoxickým nervovým infarktem v případě, že je farmaceutické činidlo schopno projít hematoencefalickou bariérou a dostat se do kontaktu s nervovou tkání v terapeuticky účinném množství, přičemž obalový materiál zahrnuje etiketu, která označuje, že farmaceutické činidlo může být použito pro redukci nebo prevenci nervových poškození způsobených úrazovým, metabolickým, ischemickým nebo hypoxickým nervovým infarktem a uvedené farmaceutické činidlo obsahuje cyclosporin A nebo sloučeninu z třídy cyclosporinů, nebo jejich funkční deriváty,

metabolity, varianty nebo soli, nebo kombinaci dříve uvedených buď samotných nebo ve směsi s ředidly nebo dalšími aditivy.

4. Výrobek obsahující obalový materiál a dvě farmaceutická činidla obsažená uvnitř obalového materiálu, v y z n a č e n ý t í m , že prvním zmíněným farmaceutickým činidlem je terapeuticky účinné činidlo při redukování nebo prevenci nervových poškození způsobených úrazovým, metabolickým, ischemickým nebo hypoxickým nervovým infarktem v případě, že je toto první farmaceutické činidlo schopno projít hematoencefalickou bariérou a dostat se do kontaktu s nervovou tkání v terapeuticky účinném množství, přičemž zmíněné druhé farmaceutické činidlo zvyšuje propustnost hematoencefalické bariéry pro první farmaceutické činidlo, a obalový materiál zahrnuje etiketu, která označuje , že farmaceutické činidlo může být použito pro redukci nebo prevenci nervových poškození způsobených úrazovým, metabolickým, ischemickým nebo hypoxickým nervovým infarktem a uvedené farmaceutické činidlo obsahuje cyclosporin A nebo sloučeninu ze třídy cyclosporinů, nebo jejich funkční deriváty, metabolity, varianty nebo soli, nebo kombinaci dříve uvedených buď samotných nebo ve směsi s ředidly nebo dalšími aditivy a uvedené druhé farmaceutické činidlo obsahuje jednu nebo několik sloučenin, které otevřou hematoencefalickou bariéru pomocí jednoho nebo několika mechanismů, zahrnujících mechanismy založené na hyperosmotickém roztoku mannitolu, blokačním činidlu protaminsulfátového elektrostatického náboje a inhibitorych P-glykoproteinového multidrogového transportního systému buď samotné, nebo ve směsi s ředidly nebo dalšími aditivy.

Zastupuje: