



HU000228680B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **228 680**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 00587**(22) A bejelentés napja: **1997. 12. 05.**(40) A közzététel napja: **2000. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 05. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 9/14** (2006.01)**A61K 313/35** (2006.01)**A61P 37/06** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/JP 97/04452**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 9824418**

(30) Elsőbbségi adatok: <b>8/326618</b> <b>1996. 12. 06.</b> <b>JP</b>	(73) Jogosult(ak): <b>Astellas Pharma Inc., Chuo-ku, Tokyo (JP)</b>
(72) Feltaláló(k): <b>Hata, Takehisa, Kyoto (JP)</b> <b>Tokunaga, Yuji, Hyogo (JP)</b> <b>Shimojo, Fumio, Hyogo (JP)</b> <b>Kimura, Sumihisa, Hyogo (JP)</b> <b>Hirose, Takeo, Kyoto (JP)</b> <b>Ueda, Satoshi, Hyogo (JP)</b>	(74) Képviselő: <b>ifj. Szentpéteri Ádám, S.B.G. &amp; K. Budapesti</b> <b>Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest</b>

(54) **Takrolimuszt (FK506) tartalmazó gyógyszerkészítmény**

(57) Kivonat

A találmány tárgya vízoldhatatlan gyógyászati hatóanyagot, felületaktív anyago(ka)t és szilárd hordozó(ka)t tartalmazó gyógyszerkészítmény, mely javított oldhatósági és orális felszívódási tulajdonságokkal rendelkezik.

68.159/SZE

## TAKROLIMUSZT (FK506) TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY

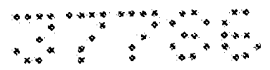
A találmány vízben oldhatatlan gyógyászati hatóanyagot, felületaktív anyago(ka)t és szilárd vivőanyago(ka)t tartalmazó gyógyszerkészítménnyel foglalkozik, mely nagyon kielégítő oldékonysági tulajdonságokkal, orális felszívhatósággal, stb. rendelkezik. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazható az orvosi gyakorlatban.

Vízben oldhatatlan gyógyászati hatóanyag gyógyszerkészítményének - különösen az orálisan beadott gyógyszerkészítménynek - az elkészítésénél általános gyakorlat, hogy egy szilárd anyag diszperziójának kialakításához polimert képzünk, például hidroxipropilmetilcellulózzal és a hatóanyaggal. Tipikusan ilyen szilárd diszperzió ajánlott az alábbiakban ismertetésre kerülő FK506 (vagy FR-900506) esetében, mely egy jól ismert immunszpresszív aktivitású anyag, viszont oldhatatlan a vízben (Kokai Koho S62-277321 számú japán szabadalom).

Az említett hatóanyag a (III) képlettel írható le.

Generikus neve: takrolimusz.

Kémiai neve: 17-allil-1,14-dihidroxí-12-[2-(4-hidroxí-3-metoxí-ciklohexil)-1-metil-  
-vinil]-23,25-dimetoxí-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-  
azatriciklo[22.3.1.0<sup>4,5</sup>]oktakosz-18-én-2,3,10,16-tetraon.



Általánosan ismert azonban, hogy az ilyen szilárd diszperziók felszívódása az orális beadás után, változó. A találmány szerzői beható kutatást végeztek, és kifejlesztettek egy olyan gyógyszerkészítményt, mely még abban az esetben is, ha a hatóanyag vízben oldhatatlan (azaz a gyógyászati hatóanyag vízoldhatatlan), nagyon kielégítő tulajdonságokkal rendelkezik, kedvező disszolúciós tulajdonságot, nagyfokú felszívódást és/vagy a felszívódás kisebb változékonyságát mutatva.

A találmány lényegében egy vízben oldhatatlan gyógyászati hatóanyagot, felületaktív anyago(ka)t és szilárd hordozó(ka)t tartalmazó gyógyszerkészítményre és a nevezett készítmény előállítására irányul.

A „vízben nem oldódó gyógyászati hatóanyag” kifejezés magába foglalja bármelyik és valamennyi olyan gyógyászati hatóanyagot, mely oldhatatlan a vízben, például az (I) általános képletű háromgyűrűs vegyületeket, melyeket a fent említett FK506 képvisel, valamint ezek gyógyászati szempontból alkalmazható sóit.

Az (I) általános képletben

$R^1$  és  $R^2$ ,  $R^3$  és  $R^4$ ,  $R^5$  és  $R^6$  párok jelentése egymástól függetlenül

a) két szomszédos hidrogénatom; vagy

b) újabb kémiai kötés a két szénatom között, melyhez kapcsolódnak;  
továbbá

$R^2$  jelentése lehet alkilcsoport;

$R^7$  jelentése hidrogénatom, hidroxil-, védett hidroxil-, alkoxycsoport vagy az  $R^1$ -gyel együtt alkotott oxocsoport;

$R^8$  és  $R^9$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxilcsoport;

- $R^{10}$  jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, alkenilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal helyettesített alkenilcsoport vagy oxocsoporttal helyettesített alkilcsoport;
- X jelentése oxocsoport, egy hidrogénatom és egy hidroxilcsoport pár, két hidrogénatom vagy  $-CH_2O-$  képletű csoport;
- Y jelentése oxocsoport, egy hidrogénatom és egy hidroxilcsoport pár, két hidrogénatom vagy  $N-NR^{11}R^{12}$  vagy  $N-OR^{13}$  általános képletű csoport;
- $R^{11}$  és  $R^{12}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, aril- vagy tozilcsoport;
- $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{22}$  és  $R^{23}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- $R^{20}$  és  $R^{21}$  jelentése egymástól függetlenül oxocsoport vagy  $R^{20}_a$  és hidrogénatom pár, vagy  $R^{21}_a$  és hidrogénatom pár, melyeken belül  $R^{20}_a$  és  $R^{21}_a$  jelentése egymástól függetlenül hidroxilcsoport, alkoxics csoport vagy  $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$  képletű csoport; vagy  $R^{21}_a$  jelentése védett hidroxilcsoport; vagy  $R^{20}_a$  és  $R^{21}_a$  együttesen egy epoxidgyűrű oxigénatomját jelenti;
- n jelentése 1 vagy 2 egész szám; továbbá
- Y,  $R^{10}$  és  $R^{23}$  a szénatomokkal együtt, melyhez kapcsolódnak, alkothatnak egy telített vagy telítetlen, 5- vagy 6-tagú, nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűt, mely adott esetben egy vagy több szubsztituenssel helyettesített, ahol a szubsztituens lehet alkilcsoport, hidroxilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, alkoxics csoport, benzilcsoport vagy  $-CH_2Se(C_6H_5)$  képletű csoport.



Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik ismert immunuszuppresszánsok (Kokai Koho S61-148181 számú japán szabadalom, EP 032 3042 számú szabadalom), és különösen az FK506 már alkalmazott a terápiában és a kilökődési reakciók megelőzésében a szív-, máj-, vese-, csontvelő-, bőr-, szaruhártya-, tüdő-, hasnyálmirigy-, kis gyomor-, izom-, ideg-, végtatátültetésnél és a különféle autoimmun betegségeknél.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati szempontból alkalmazott sóik a két fent említett szabadalomban leírt módszerrel állíthatók elő. A *Streptomyces tsukubaensis* No.9993 (FERM-BP927) vagy a *Streptomyces hygrosopicus* subsp. *yakushimaensis* No.7238 (FERM-BP928) mikroorganizmusok által termelt háromgyűrűs vegyületeket az FR-900506, FR-900520, FR-900523 és FR-900525 azonosító jelzéssel látták el (Kokai Koho S61-148181 japán szabadalom).

A leírásban és a példákban szereplő kifejezések értelmezése:

A „rövidszénláncú” kifejezés, hacsak másként nem jelezzük, 1-6 szénatomból álló csoportot jelent.

Az „alkilcsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú alifás szénhidrogénekből származó csoportot jelent, előnyösen például rövidszénláncú alkilcsoportokat, mint amilyen a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, pentil-, neopentil- és hexilcsoport.

Az „alkilénecsoport” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú alifás szénhidrogénekből származó csoportot jelent, mely egy kettős kötéssel rendelkezik, előnyösen például rövidszénláncú alkenilcsoportokat, mint amilyen a vinil-, propenil- (például allil-), butenil-, metil-propenil-, pentenil- és hexenilcsoport.



Az „arilcsoport” kifejezésre előnyös példa a fenil-, tolil-, xilil-, kumenil-, mezitil- és naftilcsoport.

A „védett hidroxilcsoport” kifejezésben előnyös védőcsoportok az 1-(rövidszénláncú)-alkil-tio-(rövidszénláncú)-alkil-csoportok, mint amilyenek a rövidszénláncú alkil-tio-metil-csoportok (például a metil-tio-metil-, etil-tio-metil-, propil-tio-metil-, izopropil-tio-metil-, butil-tio-metil-, izobutil-tio-metil-, hexil-tio-metil-, stb. csoport), még előnyösebbek az 1-4 szénatomos alkil-tio-metil-csoportok, legelőnyösebb a metil-tio-metil-csoport;

a háromszorosan helyettesített szililcsoportok, mint amilyenek a tri(rövidszénláncú)-alkil-szilil-csoportok (például a trimetil-szilil-, trietil-szilil-, tributil-szilil-, terc-butil-dimetil-szilil-, tri-terc-butil-szilil-csoport, stb.) vagy a rövidszénláncú alkil-diaril-szilil-csoportok (például a metil-difenil-szilil-, etil-difenil-szilil-, propil-difenil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil-csoport, stb.), még előnyösebben a tri(1-4 szénatomos)-alkil-szilil- és az 1-4 szénatomos alkil-difenil-szilil-csoportok, legelőnyösebb a terc-butil-dimetil-szilil-csoport és a terc-butil-difenil-szilil-csoport;

és az acilcsoportok, mint amilyenek a karbonsavakból, szulfonsavakból és karbaminsavakból származó alifás, aromás acilcsoportok vagy aromás csoporttal helyettesített alifás acilcsoportok.

Példák az alifás acilcsoportokra: adott esetben egy vagy több alkalmas szubsztituenssel, mint amilyen a karboxilcsoport, helyettesített rövidszénláncú alkanoilcsoport, például formil-, acetil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil-, hexanoil-, karboxi-acetil-, karboxi-propionil-, karboxi-butiril-, karboxi-hexanoil-csoport, stb.;

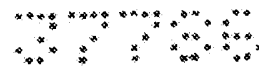
adott esetben egy vagy több alkalmas szubsztituenssel, mint amilyen a rövidszénláncú alkilcsoport, helyettesített rövidszénláncú cikloalkoxi-



-(rövidszénláncú)-alkanoil-csoport, például ciklopropiloxi-acetil-, ciklobutiloxi-propionil-, cikloheptiloxi-butiril-, mentiloxi-acetil-, mentiloxi-propionil-, mentiloxi-butiril-, mentiloxi-pentanoil-, mentiloxi-hexanoil-csoport, stb.; kámforszulfonilcsoport; vagy egy vagy több alkalmas szubsztituenssel, mint amilyen a karboxil- vagy a védett karboxilcsoport, helyettesített, rövidszénláncú alkil-karbamoil-csoport, például karboxi-(rövidszénláncú)-alkil-karbamoil-csoport (például a karboxi-metil-karbamoil-, karboxi-etil-karbamoil-, karboxi-propil-karbamoil-, karboxi-butil-karbamoil-, karboxi-pentil-karbamoil-, karboxi-hexil-karbamoil-csoport, stb.), tri(rövidszénláncú)-alkil-szilil-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-(rövidszénláncú)-alkil-karbamoil-csoport (például trimetil-szilil-metoxi-karbonil-etil-karbamoil-, trimetil-szilil-etoxi-karbonil-propil-karbamoil-, trietil-szilil-etoxi-karbonil-propil-karbamoil-, terc-butil-dimetil-szilil-etoxi-karbonil-propil-karbamoil-, trimetil-szilil-propoxi-karbonil-butil-karbamoil-csoport, stb.), és hasonlóak.

Példák az aromás acilcsoportokra: adott esetben egy vagy több alkalmas szubsztituenssel, mint amilyen a nitrocsoport, helyettesített aroilcsoport, például benzoil-, toluoil-, xiloil-, naftoil-, nitro-benzoil-, dinitro-benzoil-, nitro-naftoil-csoport, stb.; és az adott esetben egy vagy több alkalmas szubsztituenssel, mint amilyen a halogénatom, helyettesített arénszulfonil-csoport, például benzolszulfonil-, toluolszulfonil-, xilolszulfonil-, naftalinszulfonil-, fluor-benzolszulfonil-, klór-benzolszulfonil-, bróm-benzol-szulfonil-, jód-benzolszulfonil-csoport, stb.

Példák az aromás csoporttal helyettesített alifás acilcsoportokra: adott esetben egy vagy több alkalmas szubsztituenssel, például rövidszénláncú alkoxicsoporttal vagy háromszorosan halogénezett, rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített aril-(rövidszénláncú)-alkanoil-csoportok: fenil-acetil-, fenil-propionil-,



fenil-butiril-, 2-trifluor-metil-2-metoxi-2-fenil-acetil-, 2-acetil-2-tri-fluor-metil-2-fenil-acetil-, 2-trifluor-metil-2-propoxi-2-fenil-acetil-csoport, stb.

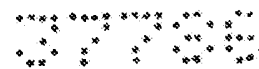
A fent említett acilcsoportok közül előnyösek az 1-4 szénatomos alkanoilcsoportok, melyek adott esetben karboxilcsoportot hordoznak, az 5-6 szénatomos cikloalkoxi-(1-4 szénatomos)-alkanoil-csoportok, melyek a cikloalkil-csoportjukon két 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítettek, a kámforszulfonilcsoport, a karboxi-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoil-csoportok, a tri(1-4 szénatomos)-alkil-szilil-(1-4 szénatomos)-alkoxi-karbonil-(1-4 szénatomos)-alkil-karbamoilcsoportok, az adott esetben egy vagy két nitrocsoporttal helyettesített benzoilcsoport, a halogénezett benzolszulfonilcsoport vagy a fenil-(1-4 szénatomos)-alkanoil-csoportok, melyek 1-4 szénatomos alkoxicssoporttal vagy háromszorosan halogénezett, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesítettek. Ezek között a legelőnyösebb az acetil-, a karboxi-propionil-, a mentiloxi-acetil-, a kámforszulfonil-, a benzoil-, a nitro-benzoil-, a dinitro-benzoil-, a jód-benzolszulfonil- és a 2-trifluor-metil-2-metoxi-2-fenil-acetil-csoport.

Az „5- vagy 6-tagú, nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó heterociklusos csoportra” előnyös példa a pirrolilcsoport és a tetrahidrofurilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyület gyógyászati szempontból alkalmas sói azok a nem-toxikus és gyógyászati szempontból alkalmas sók, melyeket szervetlen és szerves bázisokkal képeznek. Ilyen sók különösen az alkálifémsók, például a nátrium- és káliumsók, az alkáliföldfémsók, például a kalcium- és magnéziumsók, az ammónium- és az aminsók, például a trietil-amin-sók és az N-benzil-N-metil-amin-sók.

Nyilvánvaló, hogy az (I) általános képletű vegyületeknek konformerei és egy vagy több sztereoizomerjei, például optikai és geometriai izomerjei lehetnek





az aszimmetrikus szénatom(ok)nak és a kettős kötés(ek)nek köszönhetően. Ezek a konformerek és izomerek szintén beletartoznak a jelen találmány oltalmi körébe.

Az (I) általános képletű vegyület és sói lehetnek szolvát alakban, melyek beletartoznak a találmány oltalmi körébe. A szolvát előnyösen hidrát vagy etanolát.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol az  $R^3$  és  $R^4$  vagy  $R^5$  és  $R^6$  párok egymástól függetlenül kémiai kötést alkotnak a szénatomok között, melyekhez kapcsolódnak;

$R^8$  és  $R^{23}$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom;

$R^9$  jelentése hidroxilcsoport;

$R^{10}$  jelentése metil-, etil-, propil- vagy allilcsoport;

X jelentése két hidrogénatom vagy egy oxocsoport;

Y jelentése oxocsoport;

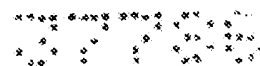
$R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  és  $R^{22}$  jelentése metilcsoport;

$R^{20}$  és  $R^{21}$  jelentése egymástól függetlenül egy  $R^{20}_a$  csoportból és egy hidrogénatomból álló pár vagy egy  $R^{21}_a$  és egy hidrogénatomból álló pár, melyeken belül  $R^{20}_a$  és  $R^{21}_a$  jelentése hidroxilcsoport vagy alkoxicssoport, vagy  $R^{21}_a$  jelentése védett hidroxilcsoport;

n jelentése 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű háromgyűrűs vegyületek közül a legelőnyösebb az FK506 vegyület. További előnyös vegyületek:

1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-vinil]-23,25-dimetoxi-13,17,19,21,27-pentametil-11,28-dioxa-4-azatriciklo-[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-oktacosz-18-én-2,3,10,16-tetraon,



12-[2-(4-acetoxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-vinil]-17-allil-1,14-dihidroxi-  
-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-  
oktakosz-18-én-2,3,10,16-tetraon,

17-allil-1,14-dihidroxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-12-[2-[4-(3,5-  
-dinitro-benzoil-oxi)-3-metoxi-ciklohexil]-1-metil-vinil]-11,..28-dioxa-4-aza-  
triciklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktakosz-18-én-2,3,10,16-tetraon,

17-allil-12-[2-[4-((-)-2-trifluor-metil-2-metoxi-2-fenil-acetoxi)-3-metoxi-cik-  
lohexil]-1-metil-vinil]-1,14-dihidroxi-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-  
-dioxa-4-azatriciklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktakosz-18-én-2,3,10,16-tetraon,

17-etil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-12-metil-vinil]-  
23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-  
oktakosz-18-én-2,3,10,16-tetraon (FR900520), és

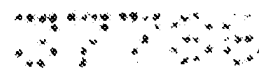
17-etil-1,14,20-trihidroxi-12-[2-(3,4-dihidroxi-ciklohexil)-1-metil-vinil]-  
-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciklo[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]-  
oktakosz-18-én-2,3,10,16-tetraon.

A vízben oldhatatlan gyógyászati hatóanyagoknak egy másik példjaként  
említhetjük a (II) általános képletű karbamidszármazékot és gyógyászati szem-  
pontból alkalmazható sóit.

A (II) általános képletben

R<sup>24</sup> jelentése adott esetben halogénatommal, nitro-, amino-, rövidszénláncú  
alkil-amino-, rövidszénláncú alkoxi- vagy acil-amino-csoporttal helyettesí-  
tett arilcsoport;

R<sup>25</sup> jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil- vagy rövidszénláncú alkilcsoport,  
mely utóbbi helyettesített lehet rövidszénláncú cikloalkil-, rövidszénláncú



cikloalkenil-, heterociklusos vagy arilcsoporttal, mely adott esetben halogénatommal, hidroxil- vagy rövidszénláncú alkoxicssoporttal helyettesített;

R<sup>26</sup> jelentése hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy arilcsoport, mely adott esetben halogénatommal, nitro-, amino- vagy rövidszénláncú alkil-amino-csoporttal helyettesített;

R<sup>27</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxil- vagy arilcsoport, mely adott esetben halogénatommal lehet helyettesített;

R<sup>28</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport vagy arilcsoport;

A jelentése egyes kötés vagy rövidszénláncú alkilcsoport;

Z jelentése oxigénatom, kénatom vagy NH képletű csoport.

A „rövidszénláncú” kifejezés 1-6 szénatomból álló csoportot jelent, hacsak másként nem jelezzük.

A „rövidszénláncú cikloalkilcsoport” kifejezésben a „rövidszénlánc” 3-6 szénatomból álló csoportra utal, ugyanez vonatkozik a „rövidszénláncú cikloalkenilcsoport” kifejezésre is.

Az „alkil” kifejezés magába foglalja a rövid- és hosszú szénláncú alkilcsoportokat is.

A „cikloalkilcsoport” kifejezés jelenthet rövid- és hosszú szénláncú cikloalkilcsoportot is.

Ellőnyös „rövidszénláncú alkilcsoport” - a „rövidszénláncú alkil-amino-csoport” és „ar(rövidszénláncú)-alkilcsoport” kifejezésekben is - lehet egyenes vagy elágazó láncú, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-



butil-, pentil-, izopentil- és hexilcsoport. Különösen előnyös rövidszénláncú csoport a metil-, etil-, propil-, izopropil-, pentil- és izopentilcsoport.

Előnyös „rövidszénláncú cikloalkilcsoport” a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és a ciklohexilcsoport. Előnyös „rövidszénláncú cikloalkenilcsoport” a ciklopropenil-, ciklobutenil-, ciklopentenil- és ciklohexenilcsoport.

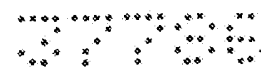
A „hosszú szénláncú” kifejezés olyan csoportra utal, melyben a szénatomok száma 7-20, hacsak másként nem jelezzük. Az előnyös „hosszú szénláncú alkilcsoport” lehet egyenes vagy elágazó, például heptil-, oktil-, nonil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, hexadecil-, heptadecil-, oktadecil-, nonadecil-, eikozil-, metil-heptil-, metil-nonil-, metil-decil-, etil-heptil-, etil-oktil-, etil-nonil- és etil-decil-csoport. Előnyösebbek a 7-10 szénatomos alkilcsoportok, legelőnyösebb a heptil- és nonilcsoport.

Az előnyös „hosszú szénláncú cikloalkilcsoport” kifejezéshez tartozik a cikloheptil-, ciklooktil-, ciklononil-, ciklodecil-, cikloundecil-, ciklotridecil-, ciklotetradecil-, ciklopentadecil-, ciklohexadecil-, cikloheptadecil-, ciklooktadecil-, ciklonadecil- és cikloeikozilcsoport. Különösen előnyösek a 7-10 szénatomos csoportok. Legelőnyösebb a cikloheptilcsoport.

Az előnyös „rövidszénláncú alkoxicsoport” lehet egyenes vagy elágazó láncú, például metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi-, hexil-oxi-csoport, stb.; legelőnyösebb a metoxicssoport.

Előnyös „halogénatom” a fluor-, klór-, bróm- és jódatom; különösen előnyös a fluor- és a klóratom.

Előnyös „arilcsoport” a fenil-, naftil- és a rövidszénláncú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport (például toлил-, xilil-, mezitil-, kumenil-, diizopropil-fenil-csoport, stb.).



Az előnyös „rövidszénláncú alkil-amino-csoport” lehet mono- vagy dialkil-amino-csoport, például metil-amino-, etil-amino-, dimetil-amino-, dietil-amino-csoport, stb. Különösen előnyös a dimetil-amino-csoport. Előnyös ar(rövidszénláncú)-alkil-csoportok - noha nem korlátozva csak a felsoroltakra - a fenil-alkil-csoportok (például benzil-, fenetil-, fenil-propil-csoport, stb.), a benzhidril-, trietil-, tolil-metil-, xilil-metil-, mezitil-metil- és kumenil-metil-csoport. Különösen előnyösek a fenil-(rövidszénláncú)-alkil-csoportok. Legelőnyösebb a benzilcsoport.

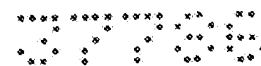
Az előnyös „rövidszénláncú alkilencsoport” lehet egyenes vagy elágazó láncú, például metilén-, etilén-, trimetilén-, propilén-, tetrametilén-, pentametilén-, hexametilén- és etil-etilén-csoport. Az  $R^{24}$ ,  $R^{26}$  és  $R^{27}$  arilcsoportok 1-5 fent említett csoporttal lehetnek helyettesítettek. A szubsztituensek száma előnyösen 1, 2 vagy 3.

Az  $R^{25}$  rövidszénláncú alkilcsoport arilszubsztituenseinek száma 1-5, előnyösen 1, 2 vagy 3.

Előnyös „halogénatommal helyettesített arilcsoport” például a klór-fenil-, diklór-fenil-, difluor-fenil-, triklór-fenil- és trifluor-fenil-csoport.

Az előnyös „heterociklusos csoport (heterociklilcsoport)” lehet egy- vagy többgyűrűs, telített vagy telítetlen, a legalább egy heteroatom lehet nitrogén-, oxigén- vagy kénatom.

A fent említett előnyös „heterociklusos csoportok” lehetnek 3-8-tagú, előnyösen 5- vagy 6 tagú, telítetlen, egygyűrűs rendszerek, például pirrolil-, imidazolil-, pirazolil-, pirdil-, pirdil-N-oxid-, dihidropirdil-, tetrahidropirdil-, pirimidil-, pirazinil-, pirdazinil-, triazinil-, triazolil-, tetrazinil-, tetrazolil-csoport, stb.; 3-8-tagú, előnyösen 5- vagy 6-tagú, telített, egygyűrűs rendszerek, melyek 1-4



nitrogénatomot tartalmaznak, például pirrolidinil-, imidazolidinil-, piperidino-, piperazinilcsoport, stb.; telítetlen, kondenzált, 1-5 nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos rendszerek, például indolil-, izoindolil-, indolidinil-, benzimidazolil-, kinolil-, izokinolil-, indazolil-, benzotriazolilcsoport, stb.;

3-8 tagú, telítetlen, 1 vagy 2 oxigénatomot és 1-3 nitrogénatomot tartalmazó egygyűrűs rendszerek, például oxazolil-, izoxazolil-, oxadiazolil-csoport, stb.; 3-8-tagú, telített, 1 vagy 2 oxigénatomot és 1-3 nitrogénatomot tartalmazó heterorendszerek, például morfolino-, szidnonilcsoport, stb.; telítetlen, kondenzált, 1 vagy 2 oxigénatomot és 1-3 nitrogénatomot tartalmazó heterorendszerek, például benzoxazolil-, benzoxa-diazolil-csoport, stb.;

3-8-tagú, telítetlen, 1 vagy 2 kénatomot és 1-3 nitrogénatomot tartalmazó, egygyűrűs heterorendszerek, például tiazolil-, izotiazolil-, tia-diazolil-csoport, stb.; 3-8-tagú, telítetlen 1 vagy 2 kénatomot tartalmazó, egygyűrűs heterorendszerek, például tienilcsoport; telítetlen, kondenzált, 1 vagy 2 kénatomot és 1-3 nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos rendszerek, például benzotiazolil-, benzotiadiazolil-csoport, stb.; 3-8-tagú, telítetlen, 1 oxigénatomot tartalmazó, egygyűrűs heterorendszerek, például furilcsoport; telítetlen, kondenzált, 1 vagy 2 kénatomot tartalmazó heterociklusos csoportok, például benzotienil-csoport; és telítetlen, kondenzált, 1 vagy 2 oxigénatomot tartalmazó heterociklusos csoportok, például benzofuranil-csoport.

A heterociklusos csoport előnyösen piridil- vagy furilcsoport.

Az „acil-amino-csoport” kifejezésben az acilcsoport jelentése többek között előnyösen karboxil-, észterezett karboxilcsoport, adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal, rövidszénláncú cikloalkilcsoporttal, arilcsoporttal vagy



hidroxilcsoporttal helyettesített karbamoilcsoport, rövidszénláncú alkanoil-, heterociklil-karbonil- vagy rövidszénláncú alkil-szulfonil-csoport.

Észterezett karboxilcsoport - bár nem csak a felsoroltakra korlátozva - lehet szubsztituált vagy szubsztituálatlan, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport (például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, hexil-oxi-karbonil-, 2-jód-etoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-csoport, stb.), szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-oxi-karbonil-csoport (például fenoxi-karbonil-, 4-nitro-fenoxi-karbonil-, 2-naftil-oxi-karbonil-csoport, stb.), vagy szubsztituált vagy szubsztituálatlan aril-(rövidszénláncú)-alkoxi-karbonil-csoport (például benzil-oxi-karbonil-, fenetil-oxi-karbonil-, benzhidril-oxi-karbonil-, 4-nitro-benzil-oxi-karbonil-csoport, stb.).

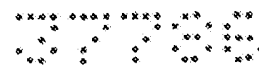
A „rövidszénláncú alkanoilcsoport” lehet formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil- és hexanoilcsoport - bár nem korlátozva csak a felsoroltakra. Különösen előnyös az acetyl-csoport.

A „heterociklil-karbonil-csoport” kifejezésben a heterociklilcsoport jelentése ugyanazokat a csoportokat jelenti, mint amelyeket a „heterociklusos csoport” kifejezéssel kapcsolatban felsoroltunk.

A „rövidszénláncú alkil-szulfonil-csoport” lehet például metil-szulfonil-, etil-szulfonil-, propil-szulfonil-csoport, bár nem korlátozva csak a felsoroltakra. Különösen előnyös a metil-szulfonil-csoport.

Előnyös „acil-amino-csoport” a rövidszénláncú alkanoil-amino-csoport és a rövidszénláncú alkil-szulfonil-amino-csoport. Különösen előnyös az acetyl-amino- és a metil-szulfonil-amino-csoport.

A (II) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból alkalmazható előnyös sói a szokásosan alkalmazott, nem-toxikus sók, például a szervesetlen sav-



val képzett savaddíciós sók (hidroklorid, hidrobromid, szulfát, foszfát, stb.), szerves savval képzett addíciós sók (formiát, acetát, trifluor-acetát, maleát, tartarát, metánszulfonát, benzolszulfonát, toluolszulfonát, stb.) és az alkálifémsók (nátriumsó, káliumsó, stb.).

A fent említett (II) általános képletű karbamidszármazékok és gyógyászati szempontból alkalmazható sóik már ismertek többek között a Kokai Koho H5-140102 számú japán szabadalmi bejelentésből, mint olyan vegyületek, amelyek alkalmasak hypercholesterolemia, a hyperlipidemia és az atherosclerosis megelőzésére és kezelésére, és az ott leírt módszerrel előállíthatók.

A találmány szerint felhasznált felületaktív anyagok: Gyógyászati szempontból alkalmazható természetes vagy szintetikus felületaktív anyagok. Természetes felületaktív anyagként a különféle állati vagy növényi olaj eredetűek alkalmazhatók. Szintetikus felületaktív anyagok attól függetlenül alkalmazhatók, hogy kationos, anionos vagy nem-ionos jellegűek-e.

Előnyösen alkalmazható felületaktív anyagok például:

- a poli(oxi-etilén)-alkil-éterek (poli(oxi-etilén)-oleil-éterek, poli(oxi-etilén)-sztearil-éter, poli(oxi-etilén)-cetil-éter, poli(oxi-etilén)-lauril-éter (Lauromacrogol, Japán gyógyszerkönyv), stb.);

- a poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsvészterek

(Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 65, Tween 80, stb.);

- a poli(oxi-etilén)-gliceril-zsírsv-monoészterek

(poli(oxi-etilén)-gliceril-monosztearát, stb.);

- a poli(oxi-etilén)-propilén-glikol-zsírsv-monoészterek

(poli(oxi-etilén)-propilén-glikol-monosztearát, poli(oxi-etilén)-propilén-glikol-monooleát, stb.);



- a poli(oxi-etilén)-szorbitol-zsírsavészterek
  - (poli(oxi-etilén)-szorbitol-tetraoleát, poli(oxi-etilén)-szorbitol-hexasztearát,
  - (poli(oxi-etilén)-szorbitol-monolaurát, poli(oxi-etilén)-szorbitol-méhviasz,
  - stb.);
- a természetes olajok vagy viaszok poli(oxi-etilén)-származékai
  - [poli(oxi-etilén)-ricínusolaj, ennek hidrogénezett változatai (HCO-40,
  - HCO-60, Cremophor RH40, Cremophor RH60, stb.), poli(oxi-etilén)-
  - lanolin, stb.];
- a polietilén-glikol-zsírsavészterek
  - [polietilén-glikol-monoleát, polietilén-glikol-monosztearát, (polioxil-szte-
  - arát 40 (japán gyógyszerkönyv, stb.), polietilén-glikol-monolaurát, stb.];
- propilén-glikol-zsírsav-mono- vagy diészterek
  - [propilén-glikol-monokaprilát (Sefsol-218<sup>TM</sup>), propilén-glikol-dikaprilát
  - (Sefsol-228<sup>TM</sup>), propilén-glikol-monokaprát, propilén-glikol-dikaprát
  - (Sefsol-220<sup>TM</sup>), propilén-glikol-monolaurát, propilén-glikol-monoizooktanoát
  - (Sefsol-2126<sup>TM</sup>), propilén-glikol-diizooktanoát (Sefsol-2226<sup>TM</sup>),
  - Miglyol 840<sup>TM</sup>, stb.];
- szorbitán-zsírsavészterek
  - [szorbitán-monoleát (Span 80<sup>TM</sup>, stb.), szorbitán-monosztearát (Span
  - 60<sup>TM</sup>, stb.), szorbitán-monopalmitát (Span 40<sup>TM</sup>, stb.), szorbitán-monolaurát
  - (Span 20<sup>TM</sup>), szorbitán-monokaprilát (Sefsol-418<sup>TM</sup>, stb.), stb.];
- szacharóz-zsírsavészterek
  - (DK-SS, DK-F160, DK-F140, DK-F110, valamennyi a Daiichi Kogyo
  - Seiyaku márkaneve);
- poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén) kopolimer és blokk-kopolimer felületaktív



anyagok

(Pluronic F87™, Pluronic F127™, Pluronic F68™, Pluronic L44™, Pluronic P213™, Pluronic P85™, Poloxamer 188™, Poloxamer 235™, Poloxamer 403™, Poloxamer 407™, stb.);

- kénsavas alkil-észterek sói

(nátrium-lauril-szulfát, stb.);

- foszfolipidek

(tisztított tojássárga-lecitin, tisztított szójalecitin, stb.);

- epesavas sók

(nátrium-taurokolát, nátrium-glikokolát, stb.);

- zsírsavak

(olajsav, lenolajsav, stb.);

- egyértékű alkoholok zsírsavészterei

(izopropil-mirisztát, butil-mirisztát, izocetil-mirisztát, oktildodecil-mirisztát, izopropil-palmitát, izosztearil-palmitát, izopropil-izosztearát, izocetil-izosztearát, butil-sztearát, izocetil-sztearát, cetil-izooktanoát, etil-linoleát, izopropil-linoleát, hexil-laurát, etil-oleát, decil-oleát, oleil-oleát, oktil-dodecil-mirisztát, hexil-decil-dimetil-oktanoát, oktil-dodecil-neodekanoát, stb.);

- etilén-glikol-zsírsavészterek

[etilén-glikol-monokaprilát (Sefsol-118™, stb.), etilén-glikol-dikaprilát (Sefsol-128™, stb.), etilén-glikol-monoizooktanoát (Sefsol-1226™, stb.), etilén-glikol-diizooktanoát (SEgfsol-1226™, stb.);

- más többértékű alkoholok zsírsavészterei

[tetraglicerin-monokaprilát (Sefsol-618™, stb.), tetraglicerin-hexakaprilát (Sefsol-668™, stb.), stb.];



- kétértékű savak diészterei

(diizopropil adipát, diizobutil-adipát, dietil-szebeakát, diizopropil-szebakát, dietil-ftalát, stb.)

- alkoholok

(oleil-alkohol, cetanol, sztearil-alkohol, stb.);

- egyebek

(szkvalán, szkvalén, stb.).

A találmány szerint a fenti felületaktív anyagokat alkalmazhatjuk önmagukban vagy kombinációik alakjában.

A legelőnyösebb felületaktív anyagok: a poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj, a szacharóz-zsír-savészterek, a propiléglikol-zsír-sav-mono- vagy diészterek, a poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsír-savészterek, stb. A legelőnyösebb kombináció a poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj és a propiléglikol-zsír-sav-mono- vagy diészterek keveréke.

A találmány által használt „szilárd diszperzió” kifejezés jól ismert: egy szilárd anyag, ahol a gyógyászati hatóanyag amorf alakja közömbös vivőanyagban vagy közeganyagban diszpergált [lásd például, J. Pharm. Sci., 60(9):1281 (1971); referenciaként beépítve].

A találmány szempontjából szilárd hordozóanyag lehet valamennyi gyógyászati szempontból alkalmazható vivőanyag, mely a vízben oldhatatlan hatóanyaggal szilárd diszperziót képezhet. Különösen előnyösek ebből a szempontból az alábbi anyagok:

- polimerek

[poli(vinil-pirrolidon), polivinil-polipirrolidon, cellulózpolimerek hidroxipropilmetil-cellulóz, hidroxipropilmetil-cellulóz-ftalát, metil-cellulóz, etil-cellulóz,



karboxi-metil-cellulóz-nátrium, hidroxí-etil-cellulóz, hidroxí-propil-cellulóz, cisztallin-cellulóz, stb.), pektin, ciklodextrinek, galaktomannán, 4000-nél nem kisebb átlagos molekulatömegű polietilén-glikol, zselatin, stb.);

- szacharidok

(dextróz, szacharóz, galaktóz, szorbit, maltóz, xilit, mannit, laktóz, stb.);

- savak

(citromsav, borostyánkősav, stb.);

- egyéb

(könnyű vízmentes kovasav, pentaeritritol, pentaeritritil-tetraacetát, karbamid, hidroxí-alkil-xantinek, uretán, stb.).

Esetenként a vivőanyagok alkalmazhatók önmagukban vagy kombinálva. Előnyös szilárd vivőanyagok a vízdékony polimerek (például cellulózpolimerek, poli(vinil-pirrolidon), stb.), a szacharidok, a könnyű vízmentes kovasav, stb. Legelőnyösebbek a hidroxí-propil-metil-cellulóz, a poli(vinil-pirrolidon), a laktóz, a könnyű vízmentes szilikasav vagy ezek kombinációja.

Adott esetben a fenti komponensekhez más adalékanyagokat is adhatunk: a szokásos közeganyagokat (például keményítő, stb.), szétesést elősegítő anyagokat (például kroszkarmellóz nátrium, karboxi-metil-cellulóz-kalcium, alacsony szubsztituáltságú hidroxí-propil-cellulóz, keményítő-glikolát-nátrium, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, stb.), színezékeket, édesítőanyagokat, aromásítókat, hígítókat, antioxidánsokat (például E-vitamin, stb.) és sikosítóanyagokat (például szintetikus alumínium-szilikát, magnézium-sztearát, kalcium-sztearát, talkum, stb.).

A gyógyszerkészítmények előállításának technológiája leírt.



A vízben oldhatatlan hatóanyagot és a felületaktív anyagot szerves oldószer(ek)ben oldjuk és az oldathoz hozzáadjuk a szilárd hordozó megfelelő mennyiségét. Ezután a keveréket jól eldörzsöljük. A szerves oldószer eltávolítása után a maradékot szárítjuk és porítjuk, megkapva a találmány szerinti szilárd gyógyszerkészítményt. Ha szükséges, az eldörzsöléskor adalékanyag(oka)t, szétesést elősegítő anyag(oka)t, például alacsony szubsztituáltságú hidroxipropil-cellulózt (L-HPC-21) adhatunk a készítményhez.

Noha a nevezett vízoldhatatlan hatóanyag dózisa az adott anyag típusától, a beteg korától, a betegség típusától és súlyosságától és más tényezőktől is függ, a terápiás célú napi dózis 0,01-1000 mg, előnyösen 0,05-500 mg, még előnyösebben 0,1-100 mg. Az átlagos dózisegység lehet 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg vagy 500 mg.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény adott komponenseinek arányát előnyösen azok fajtája határozza meg, de az alábbi formátumokat előnyös példaként említhetjük.

A vízoldhatatlan hatóanyagot a teljes készítményhez viszonyított ajánlott aránya 0,01-20 %, előnyösen 0,1-10 %.

A vízoldhatatlan hatóanyag, a felületaktív anyag és a szilárd hordozó előnyös aránya 1:0,1 - 100:300, egy még előnyösebb arány az 1:1 - 50:5-150. A legelőnyösebb arány az 1:4 - 40 : 10 - 100.

Továbbá, előnyös szétesést elősegítő anyagot adni a készítményhez. Ebben az esetben a szétesést elősegítő anyagnak az össztömegéhez viszonyított aránya 1-60 %, még előnyösebben 2-30 %.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény különféle előnyös tulajdonságokkal rendelkező, szilárd diszperzió; ezek a tulajdonságok: a jó stabilitás, a

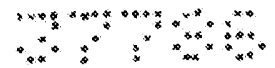


könnyű előállíthatóság, a jó disszolúciós tulajdonságok és/vagy a kiváló orális felszívhatóság nagyfokú felvétellel és/vagy a felvétel kisfokú változékonyságával. A jelen találmány lehetővé teszi az olyan vegyületek orális dozizációs formában való felhasználhatóságait, melyek orális terméké váló kifejlesztéséről a múltban lemondtak a gyenge vízoldhatóságuk, az orális bevitel utáni rossz felszívódásuk miatt, vagy amelyeknek gyógyszerként való hatékony alkalmazása ezelőtt nem volt kellően megoldott.

A találmány szerinti készítmények különféle módon juttathatók a szervezetbe, például externálisan, parenterálisan vagy a szembe vagy az orrlyukba adva. Szájon át való bevitelhez a készítmény bevehető közvetlenül, mint kapszula, tablettá, szemcse, finom szemcse vagy más formátum, vagy előzetesen diszpergálható vízben, gyümölcsleiben, stb. és lenyelhető folyadék alakjában. Külsődleges (externális) bevitelnél a készítmény vízben vagy hasonló közegben diszpergálható, és öblítésként alkalmazható. Injektáláshoz a készítményt vízben, sóoldatban vagy hasonlóban diszpergáljuk, és így juttatjuk be. Orrcseppként alkalmazva a készítményt előzetesen vízben diszpergáljuk és az orrlyukba visszük be. A szembe át bevihető készítmény elkészítéséhez a készítményt vízben, izotóniás pufferben vagy hasonlóban diszpergáljuk, és így visszük a szembe.

Továbbá, a komponensek, különösen a vivőanyag célszerű megválasztásával a disszolúció és/vagy a felszabadulás sebessége szabályozható, a hatóanyagot hosszantartóan felszabadító készítményeket nyerve.

Amikor a vízoldhatatlan hatóanyagként az említett (I) általános képletű háromgyűrűs vegyületet alkalmazzuk, a jelen találmány szerinti készítmény az alábbi betegségek vagy állapotok kezelésére vagy megelőzésére alkalmazható az (I) általános képletű vegyület farmakológiai aktivitásának köszönhetően.



Átültetett szervek és szövetek - például szív, vese, máj, csontvelő, bőr, szaruhártya, tüdő, hasnyálmirigy, kis gyomor, végtag, izom, ideg, csigolyaközi porckorong, légcső, mioblaszt, porc. stb. - által kiváltott visszautasító reakciók;

csontvelő-átültetést követő graft-versus-host reakciók;

autoimmun betegségek, mint amilyen a rheumatoid arthritis, a szisztémás lupus erythematosus, a Hashimoto-féle pajzsmirigy-gyulladás (thyroiditis), a sclerosis multiplex, a myasthenia gravis, az I-típusú cukorbetegség, stb.;

kórokozó mikroorganizmusok (például *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*, *Trychophyton asteroides*, stb.) által okozott fertőzések.

A nevezett (I) általános képletű háromgyűrűs vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények továbbá alkalmasak az alábbi betegségek kezelésére vagy megelőzésére:

gyulladásos vagy hiperproliferatív bőrbetegségek vagy a bőrben megnyilvánuló immunológiai betegségek (például psoriasis, atopiás dermatitis, kontakt dermatitis, ekcémászerű dermatitis, seborrhoeás dermatitis, lichen planus, pemphigus, epidermolysis bullosa, bullózus pemphigoid, urticaria, angioedema, vasculitides, erythema, dermális eosinophilia, lupus erythematosus, acne, alopecia areata);

a szem autoimmun betegségei (például keratoconjunctivitis, tavaszi conjunctivitis, Behcet-kórral kapcsolatos uveitis, keratitis, herpeszes keratitis, kónuszos keratitis, szaruhártya epitheliális dystrophiaja, keratoleukoma, szem-pemphigus, Mooren-féle ulcus, scleritis, Graver-féle szembetegség, Vogt-Koyanagi-Harada szindróma, keratoconjunctivitis sicca (száraz szem), phlyctenuia, iridocyclidus, sarcoidosis, endokrin szembetegség, stb.);



reverzibilis légúti elzáródások [asztma (például hörgő asztma, allergiás asztma, exogén asztma, inherens asztma és porallergia), főként krónikus vagy idült asztma (például késői asztma, légúti túlérzékenység), bronchitis, stb.];

nyálkahártya gyulladások és érrendszeri gyulladások (például gyomorfekély, isémiás vagy trombózisos érsérülés, isémiás bélbetegség, enteritis, nekrotizáló enterocolitis, égéssel kapcsolatos gyomor-bélbetegségek, leukotrién B4 közvetítette betegségek);

gyomor-bélgyulladások/allergiák (például genuin coeliakia, proctitis, eozinofilis gastroenteritis, mastocytosis, Crohn-féle betegség és ulceratív colitis);

táplálékkal kapcsolatos allergiás betegségek a gasztrointesztinális rendszerből kiinduló távolban megnyilvánuló tünetekkel (példul migrén, rhinitis és ekcéma);

vesebetegségek (például intersticiális nephritis, Goodpasture-szindróma, hemolitikus urémiás szindróma, diabetikus nephropathia);

idegbetegségek (például dermatomyositis, Guillain-Barre szindróma, Meniere-kór, polyneuritis, solitaer neuritis, agyi infarktus, Alzheimer-kór, Parkinson-kór, izomsorvadásos sclerosis lateralis (ALS), radioculopathia);

agyi isémiás betegségek (például agyi sérülés, agyvérzés, (például arachnoidea alatti haemorrhagia), intracerebrális haemorrhagia, agytrombózis, agyi embólia, szívmegállás, gutaütés, átmeneti isémiás roham (TIA), hipertenzív encephalopathia);

endokrinbetegségek (például hyperthyreozisos szindróma, Basedow-kór);

vér betegségei (például vörösvértest aplasia, apláziás anaemia, fejletlen anaemia, idiopatikus thrombocytopeniás purpura, autoimmun hemolitikus anemia,





agranulocytosis, vészes vérszegénység, megaloblast anaemia és anerythroplasia);

csontbetegségek (például csonttritkulás);

légzési betegségek (például sarcoidosis, tüdőfibrosis, idiopátikus intersticiális pneumonia);

bőrbetegségek (például dermatomyositis, leukoderma vulgaris, ichthyosis vulgaris, fényérzékenység, bőr T-sejt lymphoma);

keringési betegségek (például arteriosclerosis, atherosclerosis, aortitis szindróma, polyarteritis nodosa, myocardosis);

kollagén betegségek (például scleroderma, Wegener-féle granuloma, Sjogren-szindróma);

adiposis;

eozinofil fasciitis;

periodontális betegségek (például inysérülés, periodontium, alveolaris csont vagy gyökércement (substantia ossea dentis) és fogíny sérülése);

nefrotikus szindróma (például glomerulonephritis);

férfiak mintás kopaszodása, alopecia senilis;

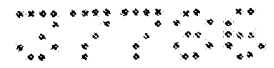
izom dystrophia;

pyodermia és Sezary-szindróma

kromoszóma rendellenességgel kapcsolatos betegségek (például Down-féle szindróma);

Addison-kór;

aktív oxigénnel kapcsolatos betegségek [például szervsérülés (például egyes szervek - szív, máj, vese, emésztési rendszer, stb. - prezervációjával, át-



ültetésével, isémiás betegségeivel - trombózis, szívinfarktus, stb. - kapcsolatos isémiás vérkeringési betegségei);

bélbetegségek (például endotoxinos sokk, álhártyás colitis, hatóanyag és besugárzás kiváltotta colitis);

vesebetegségek (például isémiás akut veseelégtelenség, krónikus vesebaj);

tüdőbetegségek (például pulmonális oxigén vagy hatóanyag - például parakort, bleomicin, stb. - által okozott toxicosis, tüdőrák, tüdő emphysema);

szembetegségek (például cataracta, siderosis bulbi (vaslerakódás), retinitis, pigmentosa, agykori plakkok, üvegtest hegesedés, szaruhártya alkalikus égése);

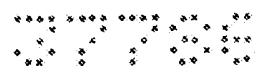
dermatitis (például többalakú erythema, lineáris immunoglobulin A-val kapcsolatos hólyagos dermatitis, cement dermatitis);

és más betegségek (például gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, környezeti szennyezés - légszennyezés - okozta károsodás, karcinogén anyagok, rákátétel okozta betegségek, hypobaropathia);

a hisztamin vagy leukotrién C4 felszabadulásával kapcsolatos betegségek;

az érplasztikát és a műtét utáni összetapadás meggátlását követő szívkoszorúartéria resztenózis);

autoimmun betegségek és gyulladós állapotok (például primer nyálkahártyödéma, autoimmun atrófiás gastritis, pemphigus vulgaris, pemphigoid, szimpatetikus szemgyulladás, korai menopausa, férfisterilitás, fiatal-kori diabetes mellitus, a lencse által indukált uveitis, idiopátikus leukopenia, aktív krónikus hepatitis, idiopátikus cirrhosis, discoid lupus erythematosus, autoimmun



orchitis, arthritís (például immunogén betegségek (például arthritís deformans) vagy polichondritis;

HIV fertőzés, AIDS;

allergiás conjunctivítís;

hipertrófiás heg és keloid sérüléstől, égéstől vagy sebészeti beavatkozásból adódóan.

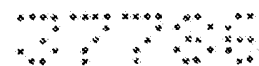
Továbbá az (I) általános képletű vegyületek májregeneráló hatással is rendelkeznek és/vagy serkentik a májsejtek hipertrófiáját és hiperpláziáját.

Ezért a találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak a májbetegségek [például krónikus autoimmun májbetegségek, mint amilyen az autoimmun májbetegségek, primer epecirrhosis vagy a szklerotikus cholangítís), részleges májeltávolítás, akut májnekrózis (például toxinok, vírusos hepatitis, sokk vagy anoxia okozta hepatitis) hepatitis B, nem-A, nem-B hepatitis, hepatocirrhosis és májelégtelenség (például heves lefutású hepatitis, késői kezdetű hepatitis és az „Acute-on-chronic” májelégtelenség (krónikus májbetegségen alapuló akut májelégtelenség))] kezelésére és megelőzésére.

Továbbá a találmány szerinti készítmény alkalmas különféle betegségek kezelésére és megelőzésére az olyan farmakológiai hatásának köszönhetően, mint a fokozott kemoterápiás hatás, a citomegalovírusos fertőzéssel szembeni hatás, a gyulladásgátló hatás, a peptidil-prolil-izomeráz vagy rotamáz elleni gátlóhatás, a malária ellenes hatás, a tumor elleni hatás, stb.

Az 1. ábra diagramja az áztatásos módszerrel végzett disszolúciós vizsgálat eredményét mutatja.

Az ..... oldal .....sorában szereplő *Streptomyces tsukubaensis* No.9993 (FERM BP-927) számú törzset a National Institute of Bioscience and Human



Technology Agency of Industrial Science and Technology (korábban: Fermentation Research Institute Agency of Industrial Science and Technology) intézményben (1-3, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan) helyezték letétbe 1984. október 5-én.

A ..... oldal ..... soránban szereplő *Streptomyces hygrosopicus* subsp. *yakushimaensis* No.7238 (FERM BP-928) törzset ugyancsak a National Institute of Bioscience and Human Technology Agency of Industrial Science and Technology intézményben helyezték letétbe 1985. január 12-én.

Az elmondottak szemléltetésére az alábbiakban példákat adunk meg. A példák kizárólag szemléltető célzatúak és a találmány oltalmi körét nem korlátozzák.

#### 1. példa („A” készítmény)

A Tokkyo Kokai Koho H5-140102 japán szabadalmi bejelentés 6(2) példájában leírtak szerint előállított N-benzil-N-[3-(4-klór-fenil)-5-metil-benzofurán-2-il-metil]-N'-(2,4,6-trifluor-fenil)-karbamidot (a továbbiakban M-vegyület) használjuk az alábbi összetételű készítményhez:

M-vegyület por	10 mg
propilénglikol-monokaprilát (Sefsol-218™)	60 mg
szacharóz-zsírssav-észter (DK-SS™)	100 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz (TC-5RW™)	330 mg
alacsony mértékben szubsztituált hidroxipropil-cellulóz (L-HPC-21™)	<u>500 mg</u>



1000 mg.

100 mg M-vegyület port, 0,6 g propilén-glikol-monokaprilátot és 1 g szacharóz-zsír-sav-észtert feloldunk 25 ml etanolban. Az oldathoz hozzáadunk 3,3 g hidroxipropilmetilcellulózt és hagyjuk kellően megduzzadni. Ezután a masszát meggyúrjuk, hozzáadunk 5 g alacsonyan szubsztituált hidroxipropilcellulózt és ismét meggyúrjuk. A kapott keveréket egy rozsdamentes acéltálcára helyezzük és 24 órán át csökkentett nyomáson szárítjuk, majd mozsárban elporítjuk. A port átszitáljuk egy 32 mesh szitaszámú szitán, és 24 órán át csökkentett nyomáson szárítjuk, hozzájutva az „A” készítményhez.

A 2. és 3. példák alábbi készítményeit az 1. példában leírtak szerint készítjük el.

## 2. példa

(1)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
poli(vinil-pirrolidon)	<u>95 mg</u>
	100 mg

(2)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
hidroxipropilmetilcellulóz	<u>95 mg</u>
	100 mg

(3)

FK506	1 mg
-------	------

poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-mono-	
oleát (Tween 80)	10 mg
tejcukor	<u>89 mg</u>
	100 mg

(4)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monooleát	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	<u>89 mg</u>
	100 mg

(5)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
tejcukor	<u>85 mg</u>
	100 mg.

**3. példa**

(1)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>45 mg</u>
	100 mg

(2)

FK506	1 mg
-------	------

poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
tejcukor	<u>45 mg</u>
	100 mg

(3)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-mono- oleát	10 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>39 mg</u>
	100 mg

(4)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-(20)-szorbitán-monooleát	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
tejcukor	<u>39 mg</u>
	100 mg

(5)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>35 mg</u>
	100 mg

(6)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	6 mg
propilénglikol-monokaprát	10 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>33 mg</u>
	100 mg

(7)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monolaurát	10 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>35 mg</u>
	100 mg

(8)

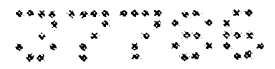
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-dikaprilát	10 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>35 mg</u>
	100 mg

(9)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg



propilénglikol-monokaprilát	5 mg
propilénglikol-dikaprilát	5 mg
poli(vinil-pirrolidon)	50 mg
tejcukor	<u>35 mg</u>
	100 mg
(10)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	8 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	<u>31 mg</u>
	100 mg
(11)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	<u>35 mg</u>
	100 mg
(12)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monolaurát	10 mg



hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	<u>35 mg</u>
	100 mg
(13)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-dikaprát	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	<u>35 mg</u>
	100 mg
(14)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprát	5 mg
propilénglikol-dikarprilát	5 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	<u>35 mg</u>
	100 mg
(15)	
FK506	1 mg
tisztított szójalecitin	10 mg
polivinil-pirrolidon	50 mg
laktóz	<u>39 mg</u>

	100 mg
(16)	
FK506	1 mg
tisztított szójalecitin	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	<u>39 mg</u>
	100 mg
(17)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikoi-monokaprilát	10 mg
polivinil-pirrolidon	50 mg
laktóz	20 mg
kroszkarmellóz-nátrium	<u>15 mg</u>
	100 mg
(18)	
FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propiléngliko-monokaprilát	10 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	50 mg
laktóz	20 mg
kroszkarmellóz-nátrium	<u>15 mg</u>
	100 mg
(19)	

FK506	0,2 mg
propilénglikol-monokaprilát	5 mg
szacharóz-zsírsavészter	2 mg
hidroxi-propil-metil-cellulóz	60 mg
alacsony mértékben szubsztituált hidroxí- -propil-cellulóz	<u>32,8 mg</u>
	100 mg

(20)

FK506	2 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
polivinil-pirrolidon	20 mg
könnyű vízmentes kovasav	10 mg
krospovidon	5 mg
kukoricakeményítő	<u>tetszés szerint</u>
	120 mg

(21)

FK506	1 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
polivinil-pirrolidon	30 mg
krospovidon	5 mg
kalcium-sztearát	0,24 mg
kukoricakeményítő	<u>tetszés szerint</u>

	100 mg
(22)	
FK506	3 mg
poli(oxi-etilén)-hidrogénezett ricinusolaj	4 mg
propilénglikol-monokaprilát	10 mg
polivinil-pirrolidon	30 mg
krospanovidon	5 mg
kukoricakeményítő	tetszés szerint
$\alpha$ -tokoferol	<u>0,3 mg</u>
	120 mg.

#### 4. példa

##### Disszolúciós vizsgálat

A disszolúciós vizsgálatot a Japán Gyógyszerkönyv 2. módszereinek (áztatásos módszer) megfelelően végezzük el. Vizsgálati oldószerként 900 ml víz szolgál. Az áztató masszát percenkénti 50 fordulatszámmal kevertetjük. Az 1. példában leírtak szerint elkészített „A” készítményt hozzáadjuk a vizsgálati oldószerhez, és 5, 15, 30, 60, 90 és 120 perc elteltével 0,3 ml kivéteket veszünk. Mindegyik mintát percenkénti 10000 fordulatszámmal centrifugáljuk 3 percen át, és 0,1 ml felüliszót adunk a műanyagcsőben lévő 0,4 ml metanolhoz. Összekeverés után a folyadékot átszűrjük egy 0,5  $\mu$ m pórusú szűrőn és HPLC eljárással analizáljuk. Az 1. példa „A” készítményével a fenti eljárást összesen háromszor végezzük el (n = 3).

Az eredményeket az 1. ábra szemlélteti.



Kontroll-készítményként 10 mg M-vegyületet (előállítva a Tokkyo Kohai Koho S62-277321 japán szabadalmi bejelentés 4. példája szerint), 40 mg hidroxipropilmetilcellulózt és 50 mg alacsony mértékben szubsztituált hidroxipropilcellulózt tartalmazó szilárd diszperziót használunk.

Az 1. ábrából világosan kitűnik, hogy a jelen találmány szerinti készítménynek jelentős disszolúciós tulajdonsága van.

## 5. példa

### Az orális felszívódás kiértékelése

#### *(1) Vizsgálati módszer*

Az alábbi vizsgálati és kontroll készítményeket szájon át adjuk be hím vadászkopó (beagle) kutyáknak (3-6 állat csoportonként). Az állatok testtömege 12 kg körüli. A dozizálás előtt (dózis: 1 mg FK506 kutyánként) 24 órával a kutyák nem kapnak élelmet, ivóvíz azonban a rendelkezésükre áll az egész kísérlet alatt. A dózisokat az állatok délelőtt 9:30-kor kapják meg, a készítmény beadásával egy időben 40 ml vizet is adunk. Az adagolás után előre meghatározott időszakonként 1 ml vérmintát veszünk a mellső végtag vénájából egy steril tűvel, a vért heparint tartalmazó műanyagfecskendőbe szívva. A vérmintákat a hatóanyag koncentrációjának meghatározásáig  $-80^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten tartjuk. A hatóanyag teljes vérkoncentrációját FK506 specifikus enzim-immunassayjel (EIA) határozzuk meg, mely módszer jól ismét a Tokkyo Koho H1-92659 japán szabadalmi bejelentésből. A maximális koncentráció a vérben ( $C_{\text{max}}$ ) az a maximális érték, melyet a meghatározás megfelelő időpontjában mérünk a teljes vérre vonatkoztatva. A vérben mért koncentráció/idő görbe csúcs alatti területét (AUC) a trapezoid módszerrel számoljuk ki.



Az orális felszívódás változékonyságának jellemzésére kiszámoljuk a variációs koefficiens értékét (CV%; szórás/átlag). Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

**(2) Vizsgálati készítmények**

- a 3. példa (19) készítménye;

- kontroll készítmény;

**1. Táblázat**

készítmény	$C_{max}$		$AUC_{0-8 \text{ óra}}$ (ngxóra/ml)	
	átlag	cv%	átlag	cv%
3. példa (19) készítménye	5,1	30	14,9	20
kontroll	<3,0	>50	<5,0	>50

Az 1. táblázatból kitűnik, hogy a jelen találmány szerinti gyógyszerkészítmény kitűnő orális felszívódási tulajdonságokkal rendelkezik és a nevezett felszívódás változékonysága kisebb a kontrollhoz viszonyítva.

A készítményt (1 mg/kapszula) az alábbi összetétellel a WO 91/19495 számú szabadalom 1. és 2. példája szerint készítjük el [(e) és (f) komponenst adva az (a) - (d) komponenseket tartalmazó szilárd diszperzióhoz és a keveréket kapszulákba töltve].

(a) FK506	1 mg
(b) hidroxipropilmetilcellulóz	1 mg
(c) tejcukor	2 mg
(d) kroszkarmellóz-nátrium	1 mg
(e) tejcukor	59,35 mg

(f) magnézium-sztearát

0,65 mg

Az itt említett szabadalmak, szabadalmi beadványok és közlemények referenciaként beépítve.



## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Szilárd diszperzió formájú gyógyászati készítmény, amely az alábbiakat tartalmazza:

egy triciklusos vegyület, amely a 17-allil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxi-ciklohexil)-1-metil-vinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciklo-[2.3.1.0<sup>4,9</sup>]oktakoza-18-én-2,3,10,16-tetraon vagy gyógyászatilag elfogadható sója;

egy gyógyászatilag elfogadható felületaktív anyag, amelyet az alábbi csoportból választunk: polioxietilén-hidroxilézett ricinusolaj, szacharóz-zsírsavészterek, propilénglikol-zsírsav-mono- vagy diészterek, és polioxietilén-szorbitán-zsírsavészterek vagy kombinációik;

egy gyógyászatilag elfogadható szilárd hordozóanyag, amelyet az alábbi csoportból választunk: vízoldható polimerek, szacharidok, és enyhén vízmentes szilíciumsavak, vagy kombinációik;

amely készítményben a triciklusos vegyület, a felületaktív anyag és a szilárd hordozók aránya 1:0,1-100:1-300.

2. Az 1. igénypont szerinti szilárd diszperzió formájú készítmény, ahol a felületaktív anyag polioxietilén-hidroxilézett ricinusolaj és propilénglikol-zsírsav-mono- vagy diészterek kombinációja.

3. Az 1. igénypont szerinti szilárd diszperzió formájú készítmény, ahol a szilárd hordozót az alábbi csoportból választjuk: hidroxipropil-metilcellulóz, polivinilpirrolidon, laktóz, enyhén vízmentes szilíciumsavak vagy ezek kombinációi.

4. Az 1. igénypont szerinti szilárd diszperzió formájú készítmény, ahol a triciklusos vegyület, a felületaktív anyag és a szilárd hordozók aránya 1:4-40:10-100.


5. Az 1. igénypont szerinti szilárd diszperzió formájú készítmény, amely további alkotóelemként egy dezintegránst tartalmaz.

A meghatalmazott

I lap rajz.

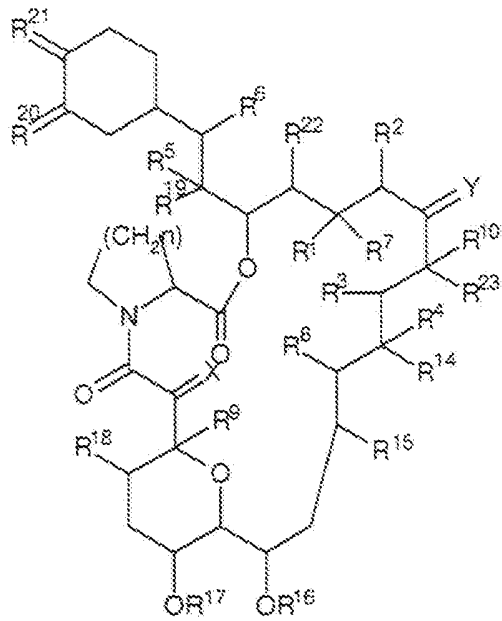
2013.01.24.

Peter Kiss

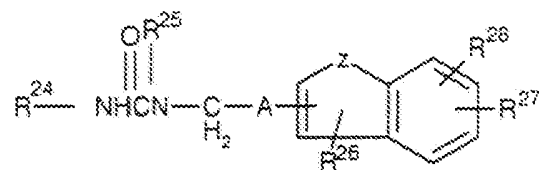
  
Ny. Péter Kiss Ádám,  
közvetlen ügyvéd  
SOGK Széchenyi Ügyvédi Iroda  
H-1052 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1000  
Email: [szentpeter@sogk.hu](mailto:szentpeter@sogk.hu)

34

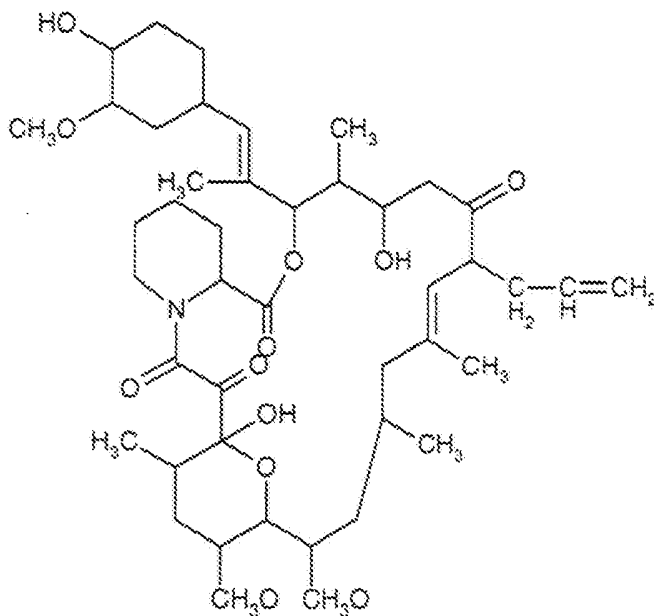
NYOMDAPÉLDÁNY



(I)



(II)



(III)

MEGADÁS ALAPJÁUL  
SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT