

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.05.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/5297**
(33) Země priority: **AU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 4/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/005030**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/096419**

(21) Číslo dokumentu:

2003-3251

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. :
A 61 K 31/436
A 61 K 47/10
A 61 K 47/12
A 61 K 47/14
A 61 K 47/32
A 61 K 47/38
A 61 P 17/00

(71) Přihlašovatel:

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., Osaka,
JP

(72) Původce:

Ueda Satoshi, Osaka, JP
Sakai Toshiro, Osaka, JP
Yoshida Erika, Osaka, JP

(74) Zástupce:

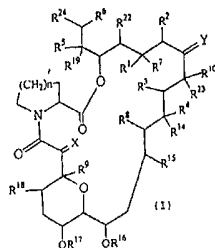
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Podstatu řešení tvoří farmaceutický prostředek, který obsahuje tricyklickou sloučeninu obecného vzorce I, kde jednotlivé obecné symboly mají význam, uvedený v popisu u vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester mastné kyseliny s jednosytným alkoholem, estery s dvojsytnými kyselinami, nižší alkylenkarbonáty, butylenglykol, diethylenglykolmono(nižší)alkylethery a zahušťovadla.



Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku s obsahem tricyklické sloučeniny. Prostředek se dobře vstřebává a/nebo vyvolává jen malé nebo žádné podráždění a je určen pro léčení a prevenci různých kožních onemocnění.

Dosavadní stav techniky

Tricyklická sloučenina a její farmaceuticky přijatelné soli pro použití pro účely vynálezu je látka, o níž je známo, že má velmi dobré imunosupresivní vlastnosti, antimikrobiální účinnost a další farmakologické vlastnosti. Užívá se k léčení nebo prevenci odmítnutí transplantátu, jako orgánů nebo tkání, při reakcích mezi štěpem a hostitelem, při autoimunitních onemocněních a také při infekčních chorobách, jak je popsáno například v dokumentech EP-A-0184162, EP-A-0323042 a podobně.

Bylo prokázáno, že zvláště tricyklická sloučenina FK506 ze sloučenin obecného vzorce I je vhodná pro léčení a prevenci odmítnutí štěpu při transplantaci orgánů vzhledem ke svému velmi dobrému imunosupresivnímu účinku.

V dokumentu EP-A-0315978 se uvádí, že ethanolový roztok sloučeniny FK506 je účinný v případě zánětlivých reakcí, přičemž tuto látku je možno použít ve formě emulze, gelu nebo krému. Avšak neuvádějí se žádné specifické lékové formy s obsahem této látky.

V dokumentu EP-A-0474126 se popisuje mazání, které obsahuje sloučeninu FK506 a její analogy, promotor rozpouštění a vstřebávání v dostatečném množství pro rozpouštění účinné látky a běžný základ.

Dále je v dokumentu WO 94/28894 popsána emulze, která obsahuje sloučeninu FK506 a její analogy, promotor rozpouštění a vstřebávání, kapalný základ a popřípadě emulgační prostředek a/nebo zahušťovadlo.

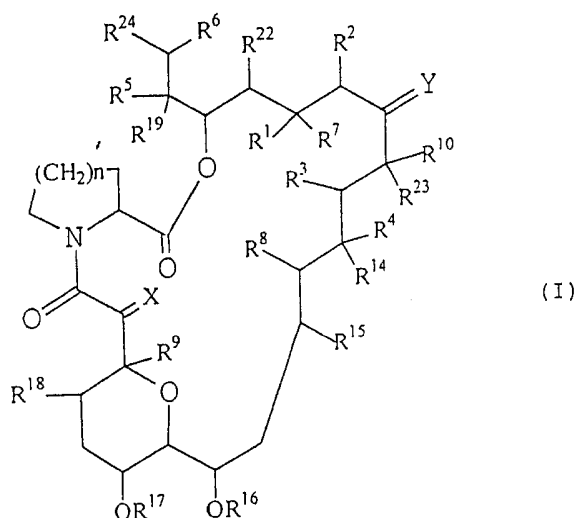
Konečně v dokumentu WO 99/55332 se popisuje farmaceutický prostředek, který obsahuje makrolidovou sloučeninu, promotor rozpouštění a vstřebávání, farmaceutický základ a popřípadě kompatibilizující činidlo a/nebo zahušťovadlo.

Podstata vynálezu

Vynález si klade za úkol navrhnout farmaceutický prostředek, vhodný pro podávání tricyklické sloučeniny, zvláště sloučeniny FK506 tak, aby léková forma měla dobrou stálost, dobře se vstřebávala pokožkou a/nebo měla malou dráždivost. Vynález se týká zvláště gelového prostředku, který tricyklickou sloučeninu obsahuje pro zevní podání.

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek, který obsahuje tricyklickou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, ester mastné kyseliny s jednosytným alkoholem, estery s dvojsytnými kyselinami, nižší alkylenkarbonáty, butylenglykol, diethylenglykolmono(nižší)alkylethery a zahušťovadla.

Jako příklad tricyklické sloučeniny pro uvedený účel lze uvést sloučeninu obecného vzorce I



kde každá z dvojic R^1 a R^2 , R^3 a R^4 , R^5 a R^6 nezávisle znamená

a) dva sousedící atomy vodíku, avšak R^2 může také znamenat alkyl nebo

b) další vazbu, vytvořenou mezi atomy uhlíku, na něž jsou vázány,

R^7 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, chráněnou hydroxyskupinu, alkoxyskupinu nebo tvoří spolu s R^1 oxoskupinu,

R^8 a R^9 nezávisle znamenají atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R^{10} znamená atom vodíku, alkyl, popřípadě substituovaný jednou nebo větším počtem hydroxyskupin, alkenyl, popřípadě substituovaný jednou nebo větším počtem hydroxyskupin nebo alkyl, substituovaný oxoskupinou,

X znamená oxoskupinu, (atom vodíku a hydroxyskupinu), (atom vodíku a atom vodíku), nebo skupinu vzorce $-CH_2O-$,

Y znamená oxoskupinu, (atom vodíku a hydroxyskupinu), (atom vodíku a atom vodíku), nebo skupinu vzorce $\text{N-NR}^{11}\text{R}^{12}$ nebo N-OR^{13} ,

R^{11} a R^{12} nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl, aryl nebo tosyl,

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} a R^{23} nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl,

R^{24} znamená případně substituovaný kruhový systém, obsahující 1 nebo větší počet heteroatomů,

n znamená celé číslo 1 nebo 2 a

mimoto Y, R^{10} a R^{23} mohou tvořit spolu s atomy uhlíku, na něž jsou vázány nasycený nebo nenasycený, 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, obsahující dusík, síru a/nebo kyslík a popřípadě substituovaný jednou nebo větším počtem substituentů ze skupiny alkyl, hydroxyskupina, alkoxyskupina, benzyl, skupina vzorce $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5)$ a alkyl, substituovaný jednou nebo větším počtem hydroxyskupin.

Definice, použité pro obecné symboly ve vzorci I a specifické a výhodné příklady těchto významů budou dále podrobněji vysvětleny.

Pod pojmem „nižší“ se rozumí skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, není-li uvedeno jinak.

Výhodnými příklady alkylových skupin a alkylových skupin v alkoxyskupině mohou být přímé nebo rozvětvené alifatické uhlovodíkové zbytky. Z nižších alkylových zbytků jde například o methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, neopentyl a hexyl.

Výhodným významem pro alkenylovou skupinu je alifatický uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným

řetězcem, který obsahuje jednu dvojnou vazbu, nižší alkenylovou skupinou je například vinyl, propenyl (například allyl), butenyl, methylpropenyl, pentenyl a hexenyl.

Výhodnými příklady arylových skupin mohou být fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl, mesityl a naftyl.

Výhodnými ochrannými skupinami v chráněných hydroxyskupinách a chráněných aminoskupinách jsou 1-(nižšíalkylthio)-(nižší)alkylové skupiny, například nižší alkylthiomethyl, jako methylthiomethyl, ethylthiomethyl, propylthiomethyl, isopropylthiomethyl, butylthiomethyl, isobutylthiomethyl, hexylthiomethyl a podobně, zvláště výhodný je C1-C4alkylthiomethyl, nejvýhodnější je methylthiomethyl, trisubstituované silylové skupiny, například tri(nižší)alkylsilyl, jako trimethylsilyl, triethylsilyl, tributylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, triterc.butylsilyl a podobně nebo nižší alkyl diarylsilyl, jako methyldifenylsilyl, ethyldifenylsilyl, propyldifenylsilyl, terc.butyldifenylsilyl a podobně, zvláště výhodné jsou triC1-C4alkylsilylové skupiny a C1-C4alkyldifenylsilylové skupiny, nejvýhodnější je terc.butyldimethylsilylová skupina a terc.butyldifenylsilylová skupina, dále acylové skupiny, například alifatické nebo aromatické acylové skupiny nebo alifatické acylové skupiny, substituované aromatickou skupinou, odvozenou do karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo karbaminové kyseliny.

Příkladem alifatických acylových skupin mohou být nižší alkanoylová skupina, která popřípadě nese jeden nebo větší počet vhodných substituentů, například zbytek

karboxylové kyseliny, jako formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, karboxyacetyl, karboxypropionyl, karboxybutyryl, karboxyhexanoyl a podobně, dále nižší cykloalkoxy nižší alkanoylová skupina, popřípadě obsahující jeden nebo větší počet vhodných substituentů, jako je nižší alkyl, například cyklopropyloxyacetyl, cyklobutyloxypropionyl, cykloheptyloxybutyryl, menthyloxyacetyl, menthyloxypropionyl, methyloxybutyryl, mentyloxypentanoyl, menthyloxyhexanoyl a podobně, kafrosulfonylová skupina nebo nižší alkylkarbamoyl, nesoucí jeden nebo větší počet vhodných substituentů, jako karboxyskupinu nebo chráněnou karboxyskupinu, například karboxynižšíalkylkarbamoyl, jako karboxymethylkarbamoyl, karboxyethylkarbamoyl, karboxypropylkarbamoyl, karboxybutylkarbamoyl, karboxypentylkarbamoyl, karboxyhexylkarbamoyl a podobně, tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkoxykarbonyl(nižší)-alkylkarbamoyl, například trimethylsilylmethoxykarbonylethylkarbamoyl, trimethylsilylethoxykarbonylpropylkarbamoyl, triethylsilylethoxykarbonylpropylkarbamoyl, terc.butyldimethylsilylethoxykarbonylpropylkarbamoyl, trimethylsilylpropoxykarbonylbutylkarbamoyl a podobně.

Jako příklad aromatických acylových skupin je možno uvést aroylovou skupinu, popřípadě nesoucí jeden nebo větší počet substituentů, například nitroskupinu, jako jsou benzoyl, toluoyl, xyloyl, naftoyl, nitrobenzoyl, dinitrobenzoyl, nitronaftoyl a podobně a arensulfonylovou skupinu, popřípadě nesoucí jeden nebo větší počet vhodných substituentů, například atomů halogenu, jako je benzensulfonyl, toluensulfonyl, xylensulfonyl,

naftalensulfonyl, fluorbenzensulfonyl, chlorbenzensulfonyl, brombenzensulfonyl, jodbenzensulfonyl a podobně.

Jako příklad alifatických acylových skupin, substituovaných aromatickou skupinou je možno uvést nižší aralkanoylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem vhodných substituentů, jako je nižší alkoxy skupina nebo nižší trihalogenalkyl, například fenylacetyl, fenylpropionyl, fenylbutyryl, 2-trifluormethyl-2-methoxy-2-fenylacetyl, 2-etyl-2-trifluormethyl-2-fenylacetyl, 2-trifluormethyl-2-propoxy-2-fenylacetyl a podobně.

Ve výhodném provedení jsou svrchu uvedené acylové skupiny zejména C1-C4alkanoylové skupiny, popřípadě obsahující karboxyskupinu, cykloC5-C6alkoxyC1-C4alkanoylové skupiny, obsahující dvě C1-C4alkylové skupiny na cykloalkylové části, kafrosulfonylová skupina, karboxyC1-C4alkylkarbamoylová skupina, triC1-C4alkylsilylC1-C4alkoxykarbonylC1-C4alkylkarbamoylová skupina, benzoylová skupina, popřípadě nesoucí jednu nebo dvě nitroskupiny, benzensulfonylová skupina, nesoucí atom halogenu nebo fenylC1-C4alkanoylová skupina, nesoucí C1-C4alkoxy skupinu a trihalogenC1-C4alkylovou skupinu. Z uvedených skupin jsou nejvýhodnější acetyl, karboxypropionyl, mentyloxyacetyl, kafrosulfonyl, benzoyl, nitrobenzoyl, dinitrobenzoyl, jodbenzensulfonyl a 2-trifluormethyl-2-methoxy-2-fenylacetyl.

Výhodnými příklady heterocyklického kruhu s pěti nebo šesti členy, obsahujícího dusík, síru a/nebo kyslík může být pyrrolylová skupina a tetrahydrofurylová skupina.

R^{24} znamená případně substituovaný kruhový systém, který může obsahovat jeden nebo větší počet heteroatomů. S výhodou znamená R^{24} cykloC5-C7alkylovou skupinu, popřípadě obsahující vhodné substituenty, například

a) 3,4-dioxocyklohexylová skupina,

b) 3- R^{20} -4- R^{21} -cyklohexylová skupina, kde

R^{20} znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, oxoskupinu nebo skupinu $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ a

R^{21} znamená hydroxyskupinu, $-OCN$, alkoxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, popřípadě substituovanou vhodnými substituenty, 1- nebo 2-tetrazolyl, skupinu $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$, chráněnou hydroxyskupinu, atom chloru, bromu nebo jodu, aminooxalyloxyskupinu, azidoskupinu, p-tolyloxythiokarbonyloxyskupinu nebo skupinu $R^{25}R^{26}CHCOO-$,

kde R^{25} je případně chráněná hydroxyskupina nebo chráněná aminoskupina a

R^{26} znamená atom vodíku nebo methyl nebo

R^{20} a R^{21} společně tvoří atom kyslíku v epoxidovém kruhu nebo

c) cyklopentylová skupina, substituovaná methoxymethylovou skupinou, popřípadě chráněnou hydroxymethylovou skupinou, acyloxymethylovou skupinou (v níž acylová část popřípadě obsahuje buď dimethylaminoskupinu, popřípadě kvarternizovanou nebo karboxyskupinu, popřípadě esterifikovanou), jednou nebo větším počtem aminoskupinu a/nebo hydroxyskupin, popřípadě chráněných nebo aminooxalyloxymethylovou skupinou. Výhodným příkladem je 2-formylcyklopentylová skupina.

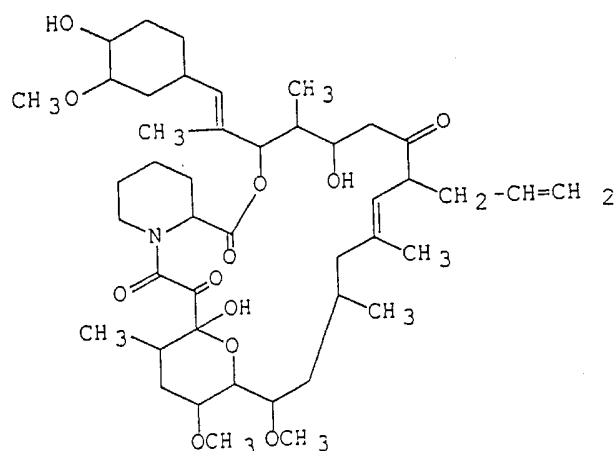
Heteroaryl, který může být substituován vhodnými substituenty a heteroaryl v heteroaryloxyskupině, popřípadě

substituované vhodnými substituenty může být skupina, uváděná pro obecný symbol R^1 ve sloučenině z dokumentu EP-A-532088, výhodný je 1-hydroxyethylindol-5-yl, obsah dokumentu je do přihlášky zahrnut.

Je známo, že tricyklické sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, které mají být užity podle vynálezu, mají velmi dobrou imunosupresivní účinnost, antimikrobiální účinnost a další farmakologické účinky a jsou cennými látkami pro léčení nebo prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů nebo tkání, reakcí mezi štěpem a hostitelem, pro léčení autoimunitních onemocnění a infekčních onemocnění, jak je uvedeno v dokumentech EP-A-0184162, EP-A-0323042, EP-A-423714, EP-A-427680, EP-A-465426, EP-A-480623, EP-A-532088, EP-A-532089, EP-A-569337, EP-A-626385, WO 89/05303, WO 93/05058, WO 96/31514, WO 91/13889, WO 91/19495, WO 93/04680, WO 93/5059 a podobně, obsah těchto spisů je do přihlášky zahrnut.

Sloučeniny, které jsou označeny FR900506 (=FK506), FR9005020 (ascomycin), FR900523 a RF900525 jsou látky, produkované mikroorganismy rodu *Streptomyces*, například *Streptomyces tsukubaensis* č. 9993, mikroorganismus byl uložen ve sbírce National Institute of Bioscience and Human Technology Agency of Industrial Science and Technology, dříve Fermentation Research Institute Agency of Industrial Science and Technology, 1 až 3 Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japonsko, dne 5. října 1984 pod přírůstkovým číslem FERM BP-927 nebo *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *yakushimaensis* č. 7238, mikroorganismus byl uložen ve sbírce National Institute of Bioscience and Human Technology Agency of Industrial

Science and Technology, dříve Fermentation Research
Institute Agency of Industrial Science and Technology, 1 až
3 Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japonsko, dne 12.
ledna 1985 pod přírůstkovým číslem FERM BP-928 (EP-A-
0184162). Sloučenina FK 506 je zvláště reprezentativní
sloučeninou, označovanou názvem tacrolimus a je možno jej
vyjádřit vzorcem



Chemický název: 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-
-metoxycyklohexyl)-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-
-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-
-azatricyklo[22,3,1,0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon

Výhodnými příklady tricyklických sloučenin obecného
vzorce I jsou ty látky, v nichž každá z dvojic R³ a R⁴ nebo
R⁵ a R⁶ nezávisle tvoří další vazbu mezi uhlíkovými atomy,
na něž jsou vázány,
každý ze symbolů R⁸ a R²³ nezávisle znamená atom vodíku,
R⁹ znamená hydroxyskupinu,
R¹⁰ znamená methyl, ethyl, propyl nebo alyl,
X znamená (atom vodíku a atom vodíku) nebo oxoskupinu,

Y znamená oxoskupinu, každý ze symbolů R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} a R^{22} znamená methyl, R^{24} znamená 3- R^{20} -4- R^{21} -cyklohexyl, kde R^{20} znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu, oxoskupinu nebo skupinu nebo skupinu $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ a R^{21} znamená hydroxyskupinu, $-OCN$, alkoxykupinu, heteroaryloxyskupinu, popřípadě substituovanou vhodnými substituenty, 1- nebo 2-tetrazolyl, skupinu $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$, chráněnou hydroxyskupinu, atom chloru, bromu nebo jodu, aminooxalyloxyskupinu, azidoskupinu, p-tolyloxythiokarbonyloxyskupinu nebo skupinu $R^{25}R^{26}CHCOO-$, kde R^{25} je případně chráněná hydroxyskupina nebo chráněná aminoskupina a R^{26} znamená atom vodíku nebo methyl nebo R^{20} a R^{21} společně tvoří atom kyslíku v epoxidovém kruhu a n znamená celé číslo 1 nebo 2.

Nejvýhodnější tricyklickou sloučeninou obecného vzorce I jsou kromě sloučeniny FK506 deriváty askomycinu, například halogenovaný askomycin, například 33-epichlor-33-desoxyaskomycin, který je popsán v příkladu 66a dokumentu EP 427680.

Tricyklické sloučeniny obecného vzorce I se mohou nacházet ve formě svých solí, které zahrnují běžné netoxické a farmaceuticky přijatelné soli, například soli s anorganickými nebo organickými bazemi, specificky soli s alkalickými kovy, například soli sodné a draselné a také s kovy alkalických zemin, jako soli vápenaté a hořečnaté, soli amonné a soli s aminy, například s triethylaminem a N-benzyl-N-methylaminem.

Pokud jde o použití tricyklických sloučenin obecného vzorce I pro účely vynálezu, může jít o jeden nebo větší počet stereoisomerů, například o optické a geometrické isomery, vznikající v důsledku přítomnosti asymetrických atomů uhlíku nebo dvojných vazeb, takové isomery rovněž spadají do tricyklických sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu. Dále je tricyklické sloučeniny vzorce I možno použít ve formě solvátů. Tyto solváty s výhodou zahrnují hydráty nebo solváty s ethanolem.

Estery mastných kyselin s jednosytnými alkoholy, diestery dvojsytných kyselin a nižší alkylenkarbonáty pro použití podle vynálezu nejsou nijak specificky omezeny za předpokladu, že jsou schopné rozpouštět tricyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a/nebo usnadňovat jejich vstřebávání pokožkou. Jako příklady je například možno uvést následující látky:

- Estery mastných kyselin s jednosytnými alkoholy:
isopropylmyristát, ethylmyristát, butylmyristát,
isocetylmyristát, oktyldodecylmyristát, isopropylpalmitát,
isostearylpalmitát, isopropylisostearát,
isocetylisostearát, butylstearát, isocetylstearát,
cetylisooktanoát, ethyllinoleát, isopropyllinoleát,
hexyllaurát, ethyloléat, decyloléat, oleyléat,
oktyldodecylmyristát, hexyldecyldimethyloktanoát,
oktyldodecylneodekanoát a podobně. Z těchto látek je
nejvýhodnější isopropylmyristát.

- Diestery dvojsytných kyselin:

diisopropyladipát, dimethyladipát, diethyladipát, diethylsebakát, diisopropylsebakát, dipropylsebakát, diethylftalát, diethylpimelát a podobně. Z těchto látek jsou nejvýhodnější diisopropyladipát, diethylsebakát nebo kombinace těchto látek.

- Nižší alkylenkarbonáty:

propylenkarbonát, ethylenkarbonát a podobně. Z těchto látek je nejvýhodnější propylenkarbonát.

Pokud jde o množství esterů mastných kyselin s jednosytnými alkoholy, esterů dvojsytných kyselin a nižších alkylenkarbonátů, není toto množství specificky omezeno, mělo by však být dostatečně vysoké k rozpuštění tricyklické sloučeniny obecného vzorce I a/nebo k usnadnění jejího vstřebávání pokožkou. Obsah těchto látek je například 1 až 30, s výhodou 2 až 20 a velmi výhodně 3 až 15 % hmotnostních pro každou látku jednotlivě.

Mimoto může celkové množství esterů mastných kyselin s jednosytnými alkoholy, diesterů dvojsytných kyselin a nižších alkylenkarbonátů v prostředku dosahovat 5 až 50, s výhodou 7 až 35 a zvláště výhodně 9 až 25 % hmotnostních.

Výhodnými příklady butylenglykolů pro použití pro účely vynálezu jsou 1,3-butylenglykol, 1,2-butylenglykol, 2,3-butylenglykol a podobně. Z těchto látek je nejvýhodnější 1,3-butylenglykol.

Množství butylenglykolu není specificky omezeno, může se pohybovat například v rozmezí 30 až 60, s výhodou 40 až 50 a nejvýhodněji 44 až 46 % hmotnostních.

Výhodnými příklady mono(nižších)alkyletherů diethylenglykolu pro použití podle vynálezu jsou diethylenglykolmonoethylether, diethylenglykolmonobutylether a podobně. Nejvýhodnější je diethylenglykolmonoethylether.

Množství diethylenglykolmono(nižších)alkyletherů není specificky omezeno, může se pohybovat například v rozmezí 15 až 60, s výhodou 20 až 50 a zvláště výhodně 25 až 45 % hmotnostních.

Zahušťovadla pro použití pro účely vynálezu nejsou nijak specificky omezena za předpokladu, že jsou přijatelná s farmaceutického hlediska a zvyšují viskozitu farmaceutického základu v důsledku přidávání organických a anorganických makromolekulárních látek a podobně.

1) Organické látky

- nativní polymery: arabská guma, guarová guma, karageenan, tragakanthová guma, pektin, škrob, xanthanová guma, želatina, kasein, dextrin, celulóza,
- semisyntetické polymery: polymery celulózy, jako methylcelulóza, ethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy a podobně, karboxymethylškrob, alginát sodný, propylenglykolalginát,
- syntetické polymery: karboxyvinyllový polymer (Carbopol), polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol, polyvinylmethylether, polyakrylát sodný.

2) Anorganické látky:

bentonit, syntetický křemičitan hořečnatý, hlinitokřemičitan hořečnatý, oxid křemičitý a podobně.

Množství zahušťovadla ve farmaceutickém prostředku se volí podle objektivní viskozity tohoto prostředku. Například je možno zahušťovadlo použít s výhodou v množství 0,1 až 10, zvláště 0,5 až 5 % hmotnostních. Ze specifických příkladů, které byly svrchu uvedeny, je výhodným polymerem celulózy hydroxypropylcelulóza, velmi výhodný je karboxyvinylpolymer a nejvýhodnější je karboxyvinylpolymer. Tyto látky podstatně mění vlastnosti farmaceutického prostředku.

Kromě svrchu uvedených složek mohou farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahovat běžné pomocné prostředky, jako jsou laktóza, sacharóza, škrob, mannitol a podobně, stabilizátory, například antioxidační činidla, jako askorbylpalmitát, tokoferol a podobně, dále barviva, sladidla, parfémy, ředidla a konzervační prostředky a mimoto ještě další účinné látky.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se nanášejí na napadenou oblast, zvláště na poškozenou pokožku 1 až 4krát za den.

Množství tricyklických sloučenin ve farmaceutickém prostředku závisí na použité sloučenině, na věku nemocného, typu onemocnění, jeho závažnosti a dalších faktorech. V typických případech je doporučené množství účinné látky v prostředku 0,00001 až 20 % hmotnostních, s výhodou 0,0001 až 10 a zvláště 0,001 až 3 % hmotnostní. Prostředek může

dále obsahovat jednu nebo větší počet dalších účinných látek proti léčenému kožnímu onemocnění.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být připraveny způsobem, popsáným v následujících příkladech.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu. V následujících příkladech se při přípravě farmaceutických prostředků užívá sloučenina FK506 ve formě svého monohydrátu, množství této látky je však vyjádřeno jako hmotnost čisté látky FK506 a nikoliv jejího monohydrátu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Prostředek 1

Složka	% hmotnostní
FK506	0,3
isopropylmyristát	5,0
diethylsebakát	5,0
propylenkarbonát	5,0
diethylenglykolmonoethylether	37,5
1,3-butylenglykol	44,7
karboxyvinylový polymer (CP980NF)	2,5
Celkem	100,0

Sloučenina FK506 se rozpustí v diethylenglykolmonoethyletheru. Pak se přidá 1,3-butylenglykol a propylenkarbonát. Po ověření úplného rozpuštění zrakem se přidá disperze karboxyvinylového

polymeru v binárním systému isopropylmyristátu a diethylsebakátu k dosažení požadované viskozity, čímž se získá gelový prostředek pro vnější použití.

Příklad 2

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 je možno připravit následující farmaceutické prostředky 2, 3, 4, 5 a 6.

	Prostředek č. (% hmotnostní)				
	2	3	4	5	6
FK506	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Isopropylmyristát	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Diethylsebakát	10,0	-	5,0	10,0	5,0
Diisopropyladipát	-	10	5,0	10,0	10,0
Propylenkarbonát	5,0	5,0	5,0	7,5	7,5
Diethylenglykolmono-ethylether	32,5	32,5	32,5	30,0	30,0
1,3-butylenglykol	44,7	44,7	44,7	34,7	39,7
Karboxyvinylový polymer (CP980NF)	2,5	2,5	2,5	2,5	-
Hydroxypropylcelulóza	-	-	-	-	2,5
Askorbylpalmitát	-	-	-	-	0,02

Příklad 3

Obdobným způsobem jako v příkladu 1 je možno připravit následující farmaceutické prostředky 7 a 8.

	Prostředek č. (% hmotnostní)	
	7	8
Askomycin	0,3	-
33-epichlor-33- -desoxyaskomycin	-	0,3
Isopropylmyristát	5,0	5,0
Diethylsebakát	5,0	5,0
Diisopropyladipát	5,0	5,0
Propylenkarbonát	5,0	5,0
Diethylen glykolmono- ethylether	32,5	32,5
1,3-butylenglykol	44,7	44,7
Karboxyvinylpolymer (CP980NF)	2,5	2,5

Příklad 4

Vstřebávání pokožkou při použití farmaceutického prostředku podle vynálezu bude popsáno v tomto příkladu.

Při použití prostředků číslo 1 a 3 z příkladu 1 a 2 bylo sledováno vstřebávání pokožkou in vivo.

K pokusům byly použiti krysy samci SD ve stáří 7 týdnů. Byla použita tři zvířata. Každé zvíře bylo imobilizováno v poloze na zádech ve stereotaktickém přístroji, ochlupení bylo odstraněno a zvířata byla navracena do klece a ponechána v klidu po dobu 24 hodin. Pak byla zvířata znovu imobilizována v poloze na zádech ve stereotaktickém zařízení a na oholené pokožce břicha byla označena plocha 2,5 x 4 cm, na tuto plochu bylo nanесeno 50 mg zkoumaného materiálu. V předem stanovených časových intervalech po nanесení bylo odebráno 0,3 ml krve z

podklíčkové žíly injekční stříkačkou, obsahující EDTA a po důkladném promíchání krve s EDTA byl vzorek krve uložen ve zmrazeném stavu až do provedení zkoušky. Koncentrace sloučeniny FK506 byla stanovena ve vzorku krve pomocí enzymatické imunologické zkoušky s použitím peroxidázy, systém je popsán například v japonském dokumentu Japanese Kokai Tokkyo Koho H1-92659.

Po odebrání vzorku krve za 24 hodin byl povrch ošetřené pokožky omyt vodou a kožní tkáň byla z označené oblasti vyříznuta.

Pak byly stanoveny parametry pro vstřebávání zkoumané látky. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 1. V této tabulce znamená AUC (0 až 24 h) plochu pod křivkou pro koncentraci v krvi v rozmezí 0 až 24 hodin.

Tabulka 1

Podaný vzorek	AUC (0 až 24 h) (ng.h/ml)
Prostředek 1	> 60
Prostředek 3	> 60

Příklad 5

Stabilizační zkouška

Prostředky 5 a 6, připravené v příkladu 2 byly uloženy na 6 dnů při teplotě 70 °C a byl vypočítán zbytek sloučeniny FK506. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

Vzorek číslo	Zbytek FK506
Prostředek 5	> 90 %
Prostředek 6	> 90 %

Bylo rovněž potvrzeno, že karboxyvinylový polymer může stabilizovat FK506 v případě, že tato látka byla rozpuštěna v nižších alkandiolech, jako jsou ethylenglykol, propylenglykol, butylenglykol a podobně. Dále bylo potvrzeno, že kombinace hydroxypropylcelulózy a askorbylpalmitátu rovněž může stabilizovat FK506 v případě rozpuštění této látky v nižších alkandiolech, jako jsou ethylenglykol, propylenglykol, butylenglykol a podobně.

Podle vynálezu se tedy řešení týká i) nového použití karboxyvinylového polymeru pro stabilizaci tricyklické sloučeniny obecného vzorce I v případě, že tato látka je rozpuštěna v nižších alkandiolech a ii) nového použití kombinace hydroxypropylcelulózy a askorbylpalmitátu pro stabilizaci tricyklické sloučeniny obecného vzorce I v případě jejího rozpouštění v nižších alkandiolech.

Účinky vynálezu

Vynález se týká farmaceutického prostředku, který obsahuje tricyklickou sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. Prostředek je velmi uspokojivý pokud jde o stálost, zpracovatelnost, je dobře snášen, málo dráždí nebo vůbec nedráždí, nevyvolává senzitivizaci pokožky a/nebo napomáhá průniku účinné látky. Zvláště výhodné jsou gelové prostředky pro zevní podání, které mohou zajistit zlepšený průnik tricyklické sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli keratoidní vrstvou, která tvoří bariéru pro vstřebávání, současně je zajištěna dobrá retence tricyklické sloučeniny v pokožce, zvláště v dermis. Mimoto má farmaceutický

prostředek podle vynálezu zvláčňující účinek, při jeho použití nevzniká riziko atrofie pokožky.

Farmakologické prostředky podle vynálezu jsou vhodné pro léčení nebo prevenci zánětlivých a hyperproliferativních kožních onemocnění nebo kožních projevů imunologicky zprostředkovaných chorob, jako jsou lupenka, atopická dermatitis, kontaktní dermatitis, exematoidní dermatitis, seborhoická dermatitis, lichen planus, pemphigus, puchýřový pemphigoid, epidermolysis bullosa, kopřivka, angioedem, vaskulitidy, erythemy, kožní eosinofilie, lupus erythematosus, akné a alopecia areata vzhledem k účinnosti tricyklických sloučenin, tak jak byly svrchu uvedeny. Gelové prostředky podle vynálezu pro zevní použití jsou vhodné pro léčení nebo prevenci lupenky, včetně různých druhů lupenky, jako jsou psoriasis arthropathica, psoriasis circinata, psoriasis diffusa, psoriasis discoidea, generalizovaná hnisavá lupenka typu Zmbusch, psoriasis geographica, psoriasis guttata, psoriasis gyrata, psoriasis inveterata, psoriasis nummularis, psoriasis orbicularis, psoriasis ostreacea, psoriasis punctata, pustulární psoriasis, psoriasis spondylitica, psoriasis universalis a podobně.

Dále je farmaceutický prostředek podle vynálezu vhodný pro použití při léčení nebo profylaxi následujících onemocnění: autoimunitní onemocnění oka (keratoconjunctivitis, vernální conjunctivitis, uveitis, spojená s Behcetovou nemocí, keratitis, herpetická keratitis, konická keratitis, epitheliální dystrofie rohovky, keratoleukom, oční pemphigus, Moorenův vřed, skleritis, Gravesova ophthalmopathie, syndrom Vogt-

-Koyanagi-Harada, keratoconjunctivitis sicca s pocitem suchých očí, plyctenule, iridocyclitis, sarkoidóza, oftalmopathie při poruše vnitřní sekrece a podobně), kožní onemocnění například dermatomyositis, leukoderma vulgaris, ichthyosis vulgaris, fotosensitivita a kožní lymfom z T-buněk, hypertrofické jizvy nebo keloidy v důsledku poranění, popálení nebo chirurgického zákroku, odmítnutí transplantovaného orgánu nebo tkáně, například srdce, ledviny, jater, kostní dřeně, pokožky, rohovky, plíce, slinivky břišní, tenkého střeva, končetiny, svalu, nervu, meziobratlové ploténky, průdušnice, myoblastu, chrupavky a podobně, nežádoucí reakce mezi štěpem a hostitelem po transplantaci kostní dřeně, autoimunitní onemocnění, jako jsou rheumatoidní arthritida, systemický lupus erythematosus, Hashimotova thyroditida, roztroušená skleróza, myasthenia gravis, cukrovka typu I a podobně, infekce, vyvolané pathogenními mikroorganismy, například Aspergillus fumigatus, Fusarium oxysporum, Trichophyton asteroides a podobně, reverzibilní obstruktivní choroby dýchacích cest, jako jsou asthma, například bronchiální asthma, alergické asthma, asthma v důsledku vnitřních nebo vnějších příčin a asthma, vyvolané působením prachu, zejména jde o chronické těžko zvládnutelné asthma, například asthma při zvýšené citlivosti průdušek po proběhlém zánětu průdušek a podobně, záněty sliznic nebo cév, například žaludeční vředy, ischemické nebo thrombotické poškození cév, ischemické onemocnění tlustého střeva, zánět střev, nekrotizující enterocolitis, poškození střev ve spojení s popáleninami, onemocnění, zprostředkované leukotrienem B4,

střevní záněty a alergie, například coeliakie, zánět konečníku, gastroenteritis s přítomností eosinophilů, mastocytosis, Crohnova nemoc a ulcerativní colitis, alergická onemocnění, související se výživou, s příznaky na orgánech, vzdálených od zažívací soustavy, například migréna, rýma a ekzém, onemocnění ledvin, například intesticiální nephritis, Goodpastureho syndrom, hemolytický uremický syndrom a diabetická nefropathie, onemocnění nervového systému, například mnohočetná myositis, syndrom Guillain-Barre, Menierova nemoc, mnohočetná neuritis, solitární neuritis, mozkový infarkt, Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, amyotrofická laterální skleróza ALS a radikulopathie, ischemická onemocnění mozku, například po poranění hlavy nebo krvácení do mozku, jako je subarachnoidální krvácení nebo intracerebrální krvácení, mozková trombóza, mozková embolie, srdeční zástava, mrtvice, přechodná ischemická příhoda TIA, encefalopathie při zvýšeném krevním tlaku a mozkový infarkt, onemocnění žláz s vnitřní sekrecí, například zvýšená činnost štítné žlázy a Basedovova nemoc, krevní onemocnění, například prostá aplasie červených krvinek, aplastická anemie, hypoplastická anemie, idiopathická thrombocytopopenická purpura, autoimunitní hemolytická anemie, agranulocytóza, zhoubná anemie, megaloblastická anemie a anerythroplasie, kostní onemocnění, například osteoporóza, onemocnění dýchacího systému, jako sarkoidóza, plicní fibróza a idiopatická intersticiální pneumonie, kožní onemocnění, jako dermatomyositis, leukoderma vulgaris, ichthyosis vulgaris, fotosenzitivita a kožní lymfom z T-buněk,

oběhové choroby, jako arterioskleróza, atheroskleróza, syndrom zánětu aorty, polyarteriitis nodosa a myocardosis, onemocnění kolagenu, jako skleroderma, Wegenerův granulom a Sjogrenův syndrom, adiposis, eosinofilní fasciitis, periodontální choroby, například poškození dásní, ozubice, kostí alveolů nebo substantia ossea zubů, nefrotický syndrom, například glomerulonephritis, plešatost mužského typu nebo senilní plešatost, dystrofie svalů, pyoderma a Sezaryho syndrom, abnormality chromosomů a příbuzné choroby, například Downův syndrom, Addisonova choroba, onemocnění, vyvolaná poruchami přívodu kyslíku, například orgánová poškození, jako ischemické poruchy orgánů v důsledku nedostatečného oběhu, například srdce, jater, ledvin, zažívací soustavy, často ve spojení s uchováváním orgánů a jejich transplantací nebo v důsledku ischemických chorob, jako trombózy, srdečního infarktu a podobně, střevní změny, například endotoxinový šok, pseudomembranózní colitis a colitis, vyvolaná působením účinných látek nebo záření, ledvinová onemocnění, například ischemická akutní nedostatečnost ledvin nebo chronické selhání ledvin, plicní onemocnění, například toxické onemocnění, vyvolané poruchami přívodu kyslíku nebo účinnými látkami, jako jsou paracort, bleomycin a podobně, zhoubné nádory plic a plicní rozedma, oční onemocnění, jako šedý zákal, onemocnění z ukládání železa, siderosis bulbi, retinitis pigmentosa, senilní

degenerace, onemocnění sklivce nebo popálení rohovky alkalickými látkami, například vápnem, dermatitidy, jako erythema multiforme, bullosní dermatitis, přítomnost lineárního imunoglobulinu A a tak zvaná cementová dermatitis, další onemocnění, například záněty dásní a ozubice, otrava krve, zánět slinivky břišní a choroby, vyvolané na základě znečištění životního prostředí, stárnutí, přívod karcinogenů, metastázy zhoubných nádorů a onemocnění z nízkého tlaku, choroby, vyvolané uvolněním histaminu nebo leukotrienu C4, restenózy koronárních tepen po angioplastice a prevence adhesí po chirurgickém zákroku, autoimunitní onemocnění a zánětlivé stavy, jako primární edémy sliznic, autoimunitní atrofická gastritis, předčasný přechod, mužská sterilita, cukrovka u dospívajících, pemphigus vulgaris, pemphigoid, sympathetická oftalmitis, uveitis, vyvolaná uložením čočky, idiopatická leukopenie, aktivní chronická hepatitis, idiopathická cirhóza, diskoidní lupus erythematosus, autoimunitní zánět varlat, záněty kloubů, například arthritis deformans nebo polychondritis, infekce virem lidské imunodeficiency HIV, AIDS, alergický zánět spojivek, hypertrofické jizvy a keloidy v důsledku poranění, popálenin nebo chirurgického zákroku.

Mimoto mají tricyklické sloučeniny obecného vzorce I příznivý vliv na regeneraci jaterních buněk a/nebo na činnost, stimulaci a hyperplasii jaterních buněk. Z tohoto důvodu je možno farmaceutické prostředky podle vynálezu využívat ke zvýšení účinku při léčení a/nebo prevenci jaterních onemocnění, například imunogenních onemocnění,

zvláště chronických autoimunních jaterních onemocnění, jako auimunitní onemocnění jater, primární biliární cirhóza nebo sklerosující cholangitis, po částečné resekci jater, po akutní nekróze jater, vyvolané například působením jedů, v důsledku virové hepatitidy, šoku nebo nedostatku kyslíku, při hepatitidě B, při hepatitidě, odlišné od typu A a B, při hepatocirhóze a při selhání jater, jako je například hepatitis s extrémně rychlým průběhem, hepatitis s pozdním nástupem a stavy, kdy došlo k akutnímu selhání jater při chronickém onemocnění jater. Zvláště je prostředek podle vynálezu vhodný pro prevenci hepatitidy, zvláště chronické hepatitidy C, v tomto případě se podávají tricyklické sloučeniny vzorce I spolu s různými interferony.

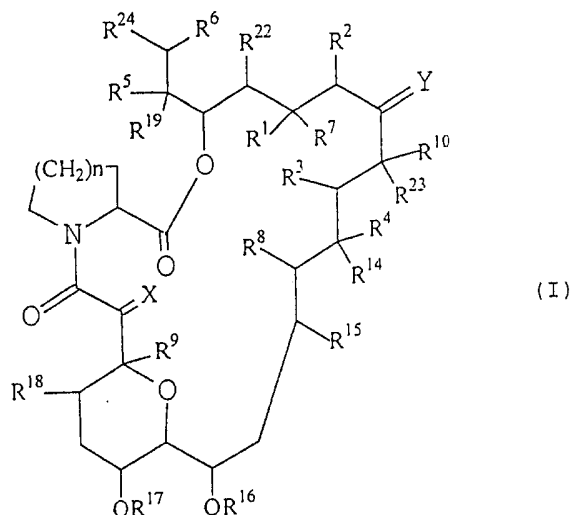
Prostředek podle vynálezu je dále vhodný pro zvýšení účinku při prevenci a/nebo léčení řady dalších onemocnění tím, že zvyšuje chemoterapeutický účinek, má účinnost na infekce cytomegalovirem, protizánětlivý účinek, inhibiční účinek na peptidyl-prolylisomerázu nebo rotamázu, antimalarický účinek, protinádorový účinek a podobně.

Vynález byl popsán v souvislosti s řadou výhodných provedení, je však zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě řadu změn a modifikací, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu. Vynález proto nemůže být na popsání provedení omezen.

~~Zastupuje:~~

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje tricyklickou sloučeninu obecného vzorce I



kde každá z dvojic R¹ a R², R³ a R⁴, R⁵ a R⁶ nezávisle znamená

a) dva sousedící atomy vodíku, avšak R² může také znamenat alkyl nebo

b) další vazbu, vytvořenou mezi atomy uhlíku, na něž jsou vázány,

R⁷ znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, chráněnou hydroxyskupinu, alkoxykupinu nebo tvoří spolu s R¹ oxoskupinu,

R⁸ a R⁹ nezávisle znamenají atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R¹⁰ znamená atom vodíku, alkyl, popřípadě substituovaný jednou nebo větším počtem hydroxyskupin, alkenyl, popřípadě

substituovaný jednou nebo větším počtem hydroxyskupin nebo alkyl, substituovaný oxoskupinou,

X znamená oxoskupinu, (atom vodíku a hydroxyskupinu), (atom vodíku a atom vodíku), nebo skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{O}-$,

Y znamená oxoskupinu, (atom vodíku a hydroxyskupinu), (atom vodíku a atom vodíku), nebo skupinu vzorce $\text{N}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ nebo $\text{N}-\text{OR}^{13}$,

R^{11} a R^{12} nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl, aryl nebo tosyl,

R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} a R^{23} nezávisle znamenají atom vodíku nebo alkyl,

R^{24} znamená případně substituovaný kruhový systém, obsahující 1 nebo větší počet heteroatomů,

n znamená celé číslo 1 nebo 2 a

mimoto Y, R^{10} a R^{23} mohou tvořit spolu s atomy uhlíku, na něž jsou vázány nasycený nebo nenasycený, 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, obsahující dusík, síru a/nebo kyslík a popřípadě substituovaný jednou nebo větším počtem substituentů ze skupiny alkyl, hydroxyskupina, alkoxyskupina, benzyl, skupina vzorce $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5)$ a alkyl, substituovaný jednou nebo větším počtem hydroxyskupin nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl,

ester mastné kyseliny s jednosytným alkoholem,

estery s dvojsytnými kyselinami,

nižší alkylenkarbonáty,

butylenglykol,

diethylenglykolmono(nižší)alkylethery a zahušťovadla.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako tricyklickou

sloučeninu obecného vzorce I obsahuje sloučeniny, v nichž každá z dvojic R^3 a R^4 nebo R^5 a R^6 nezávisle tvoří další vazbu mezi uhlíkovými atomy, na něž jsou vázány, každý ze symbolů R^8 a R^{23} nezávisle znamená atom vodíku, R^9 znamená hydroxyskupinu, R^{10} znamená methyl, ethyl, propyl nebo alyl, X znamená (atom vodíku a atom vodíku) nebo oxoskupinu, Y znamená oxoskupinu, každý ze symbolů R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} a R^{22} znamená methyl, R^{24} znamená 3- R^{20} -4- R^{21} -cyklohexyl, kde R^{20} znamená hydroxyskupinu, alkoxykupinu, oxoskupinu nebo skupinu nebo skupinu $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ a R^{21} znamená hydroxyskupinu, $-OCN$, alkoxykupinu, heteroaryloxyskupinu, popřípadě substituovanou vhodnými substituenty, 1- nebo 2-tetrazolyl, skupinu $-OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$, chráněnou hydroxyskupinu, atom chloru, bromu nebo jodu, aminooxalyloxyskupinu, azidoskupinu, p-tolyloxythiokarbonyloxyskupinu nebo skupinu $R^{25}R^{26}CHCOO-$, kde R^{25} je případně chráněná hydroxyskupina nebo chráněná aminoskupina a R^{26} znamená atom vodíku nebo methyl nebo R^{20} a R^{21} společně tvoří atom kyslíku v epoxidovém kruhu a

n znamená celé číslo 1 nebo 2.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako tricyklickou sloučeninu obecného vzorce I obsahuje 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-metoxycyklohexyl)-1-methylvinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyklo[22,3,1,0^{4,9}]oktakos-18-en-2,3,10,16-tetraon nebo jeho hydrát.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako ester mastné
kyseliny s jednosytným alkoholem obsahuje
isopropylmyristát, jako diester dvojsytné kyseliny obsahuje
diisopropyladipát a/nebo diethylsebakát a jako nižší
alkylenkarbonát obsahuje propylenkarbonát.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako
diethylenglykolmono(nižší)alkylether obsahuje
diethylenglykolmonoethylether.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství každé
látky ze skupiny esterů mastných kyselin s jednosytnými
alkoholy, diesterů dvojsytných kyselin a nižších
alkylenkarbonátů je v rozmezí přibližně 1 až 30 %
hmotnostních.
7. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
diethylenglykolmono(nižší)alkylethery v množství 15 až 60 %
hmotnostních.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství
butylenglykolu se pohybuje v rozmezí 30 až 60 %
hmotnostních.
9. Farmaceutický prostředek podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako zahušťovadlo
obsahuje karboxyvinylový polymer.

10. Použití karboxyvinylového polymeru pro stabilizaci tricyklických sloučenin obecného vzorce I, definovaných v nároku 1, rozpuštěných v nižších alkandiolech.

11. Použití kombinace hydroxypropylcelulózy a askorbylpalmitátu pro stabilizaci tricyklické sloučeniny obecného vzorce I, definované v nároku 1, rozpuštěné v nižších alkandiolech.

~~Zastupuje:~~