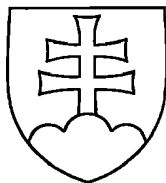


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 27.07.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/054 078
(32) Dátum priority: 29.07.1997
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/14816, 27.07.1998

(21) Číslo dokumentu:

18-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

A 61K 31/44,
A 61K 31/365,
A 61K 9/107,
A 61K 9/48,
A 61K 47/14

(71) Prihlasovateľ: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, MI, US;

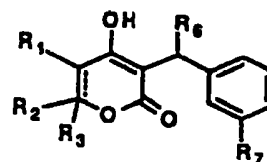
(72) Pôvodca vynálezu: Morozowich Walter, Kalamazoo, MI, US;
Gao Ping, Portage, MI, US;

(74) Zástupca: Guniš Jaroslav, Mgr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Farmaceutická kompozícia vo forme samoemulgujúcej formulácie pre lipofilné zlúčeniny**

(57) Anotácia:

Farmaceutická kompozícia obsahuje pyranónovú zlúčeninu všeobecného vzorca (I) ako farmaceuticky aktívnu látku, zmes diglyceridu a monoglyceridu v pomere od 9 : 1 do 6 : 4, kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šesťnástimi až dvadsaťdvoma uhlíkovými atómami v reťazci, jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok. Kompozícia je vo forme samoemulgujúcej formulácie, ktorá zaisťuje vysokú koncentráciu a vysokú orálnu biologickú dostupnosť pre lipofilné pyranónové zlúčeniny.



(I)

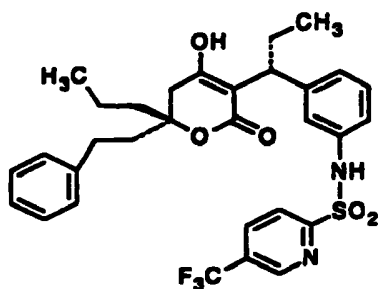
Samoemulgujúce formulácie pre lipofilné zlúčeniny.

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových farmaceutických kompozícií vo forme samoemulgujúcej formulácie, ktorá zabezpečuje vysokú koncentráciu a vysokú orálnu biologickú dostupnosť pre pyranónové zlúčeniny, ktoré sú inhibítory retrovirusovej proteázy.

Doterajší stav techniky

Nedávno sa objavilo, že určité pyranónové zlúčeniny inhibujú retrovirusové proteázy, a preto sú využiteľné pri liečení pacientov infikovaných vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), ktorý spôsobuje syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS). Presnejšie, u pyranónovej zlúčeniny vzorca I sa zistil zvláštny inhibičný účinok pre retrovirusové proteázy.



(I)

Avšak pre tieto zlúčeniny, ako mnohé iné proteázové inhibítory HIV, je charakteristická ich lipofilita, a preto slabá rozpustnosť vo vode. Napríklad zlúčenina vzorca I má rozpustnosť vo vode približne 1 µg/ml v pufrí o pH 6,5 (pH blízke pH čreva), ktorá je považovaná za extrémne nízko rozpustnú vo vode a predpokladala by sa u nej veľmi nízka biologická dostupnosť vo forme voľnej kyseliny. Je známe, že aktívna lieková substancia alebo terapeutická skupina aplikovaná akoukoľvek cestou musí spĺňať určitú rozpustnosť vo vode pre celkovú absorpciu a terapeutický účinok. Zlúčeniny zle rozpustné vo vode často vykazujú neúplnú alebo premenlivú absorpciu a ich účinok je pri požadovanej dávke minimálny.

Úsilie sa zameralo na identifikáciu solí pyranónových zlúčenín v tuhých formách, ktoré môžu zvýšiť rozpustnosť vo vode. Trvajúcim nežiadúcim účinkom však zostalo to, že formulácie vo forme soli precipitujú s pôvodnými voľnými kyselinami v zažívacom trakte, nie sú tak schopné zaistiť dávku v požadovanej vysokej koncentrácii pre účinné použitie a splniť tak požadované kritéria pre biologickú dostupnosť.

Tento problém viedol k zameranie vynálezu na farmaceutické kompozície vo forme samoemulgujúcich formulácií, ktoré zaistujú vysokú koncentráciu a vysokú biologickú dostupnosť pre pyranónové zlúčeniny. Presnejšie, zistilo sa, že kompozície podľa vynálezu sú vo forme samoemulgujúcich formulácií obsahujúcich pyranónový inhibitor retrovírusovej proteázy v mimoriadne vysokej koncentrácii vyše ako 400 mg/g na vhodnú orálnu aplikáciu pri súčasnom dosiahnutí vyššej biologickej dostupnosti, ktorá je najmenej dvakrát vyššia než vodná suspenzia voľnej kyseliny.

Medzinárodná publikácia číslo WO 95/30670 uvádza pyranónové zlúčeniny využiteľné pri liečení retrovírusových infekcií.

Medzinárodná publikácia číslo WO 96/39142 uvádza zlúčeniny, ktoré zvyšujú biologickú dostupnosť proteázových inhibítorov.

UK patentová prihláška GB 2 222 770A uvádza farmaceutické kompozície obsahujúce cyklosporín v mikroemulznej pre-koncentrovanej a mikroemulznej forme.

UK patentová prihláška GB 2 228 198A uvádza farmaceutické kompozície obsahujúce cyklosporín ako aktívnu zložku, triglycerid mastnej kyseliny, čiastočný ester mastnej kyseliny a glycerolu alebo propylénglykolu alebo úplný alebo čiastočný ester sorbitolu alebo tenzid o HLB najmenej 10.

UK patent GB 2 257 359B uvádza farmaceutické kompozície vhodné na orálnu aplikáciu obsahujúcu cyklosporín, 1,2-propylénglykol, zmiešaný mono-, di- a triglycerid a hydrofilnú povrchovo aktívnu látku.

USA Patent číslo 4 230 702 uvádza vnútorne ľahko absorbovateľnú farmaceutickú kompozíciu farmaceuticky aktívnych zložiek, ktoré sú per se zle vnútorne absorbovateľné.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je farmaceutická kompozícia obsahujúca pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III a IV s vysokou biologickou dostupnosťou.

Ďalším predmetom vynálezu je farmaceutická kompozícia obsahujúca vysoké množstvo liečiva pyranónovej zlúčeniny vzorca I, II, III a IV na bežnú aplikáciu.

Iným predmetom podľa vynálezu sú farmaceutické kompozície, ktoré vykazujú odpovedajúcu fyzikálnu a chemickú stabilitu v samoemulgujúcich formuláciách.

Ďalším predmetom vynálezu je kvapalná kompozícia pre mäkké elastické kapsule.

Predmety podľa vynálezu sa uskutočnili takým spôsobom, že vynález poskytuje farmaceutické kompozície vo forme samoemulgujúcej formulácie s vysokým obsahom

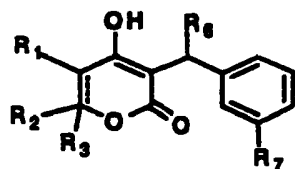
pyranónových zlúčenín (vyše ako 400 mg/g), keď sa súčasne dosiahne dobrá orálna biologická dostupnosť.

Vynález presnejšie poskytuje farmaceutickú kompozíciu na základe použitia určitej olejovej fázy, ktorá obsahuje:

- (a) Pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III alebo IV,
- (b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu obsahujúce šesť až dvadsať dva atómov uhlíkového reťazca,
- (c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a
- (d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľnú povrchovo aktívnu látku.

Vynález zahŕňa farmaceutické kompozície obsahujúce pyranónovú zlúčeninu ako farmaceuticky aktívnu látku v podobe samoemulgujúcej príslady.

Na použitie podľa vynálezu pojem „pyranónové zlúčeniny“ predstavuje zlúčeniny všeobecného vzorca II



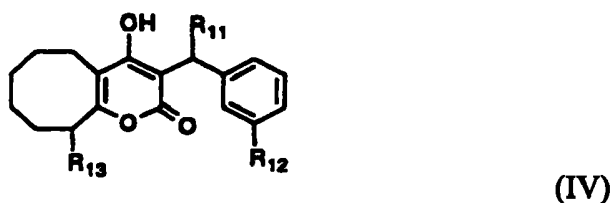
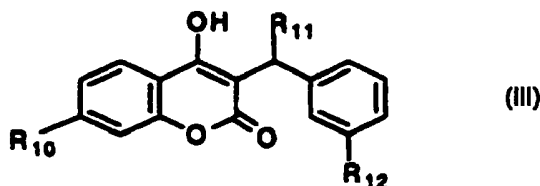
(II)

kde R₁ je H-; R₂ je alkyl C₃-C₅, fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-fenyl-(CH₂)₂-,

het-SO₂NH-fenyl- alebo F₃C-(CH₂)₂-; alebo R₁ a R₂ tvoria vzájomne dvojitú väzbu; R₃ je R₄-(CH₂)_n-CH(R₅)-, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-CH₂-, alkyl C₃-C₅, fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, (HOCH₂)₃C-NH-C(O)-NH-(CH₂)₃-, (HO₂C)(H₂N)CH-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₃-, piperazin-1-yl-C(O)-NH-(CH₂)₃-, HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-(CH₂)₃-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-fenyl- alebo F₃C-(CH₂)₂-; n je 0,1 alebo 2; R₄ je fenyl, het, cyklopropyl, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-, het-SO₂NH-, Br-, N₃-, alebo HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-; R₅ je -CH₂-CH₃, alebo -CH₂-cyklopropyl; R₆ je cyklopropyl, CH₃-CH₂-, alebo t-butyl; R₇ je -NR₈SO₂-het, -NR₈SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný R₉, -CH₂-SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný R₉, alebo -CH₂-SO₂-het; R₈ je -H alebo -CH₃; R₉ je -CN, -F, -OH alebo -NO₂; kde het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru; a zahrňujúci niektorú bicyklickú skupinu, kde je niektorý z vyššie uvedených heterocyklických kruhov spojený s benzénovým jadrom alebo

iným heterocyklom; voliteľne substituovaným $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, CF_3 , $-\text{NH}_2$ alebo $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ. Výhodnou zlúčeninou vzorca II je zlúčenina vzorca I.

Pojem „pyranónové zlúčeniny“ sa vzťahuje tiež na zlúčeniny všeobecného vzorca III a všeobecného vzorca IV.



kde R_{10} je H -, CH_3O -, alebo $\text{CH}_3\text{O}-[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_3-$; R_{11} je cyklopropyl alebo $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R_{12} je $-\text{NR}_{14}\text{SO}_2$ -fenyl, voliteľne substituovaný R_{15} , $-\text{NR}_{14}\text{SO}_2$ -het, $-\text{CH}_2-\text{SO}_2$ -fenyl, voliteľne substituovaný R_{15} , $-\text{CH}_2\text{SO}_2$ -het; R_{13} je $-\text{H}$ -, $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -cyklopropyl alebo $-\text{CH}_2$ -fenyl; R_{14} je $-\text{H}$ alebo CH_3 ; R_{15} je $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{COOH}$ alebo $-\text{OH}$; het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru; a zahrňujúcej niektorú bicyklickú skupinu, kde je niektorý z vyššie uvedených heterocyklických kruhov spojený s benzénovým jadrom alebo iným heterocyklom; voliteľne substituovaným jedným alebo dvoma $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ alebo $-\text{OH}$; alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

Tieto zlúčeniny inhibujú retrovírusové proteázy, a preto inhibujú replikáciu vírusu. Sú využiteľné na liečbu pacientov infikovaných ľudským retrovírusom, ako napríklad vírusom ľudskej imunodeficiencie (druh HIV-1 alebo HIV-2) alebo ľudských T-bunkových vírusov leukémie (HTLV-I alebo HTLV-II), ktoré spôsobujú syndróm získanej imunodeficiencie (AIDS) a/alebo podobné ochorenie. Zlúčeniny vzorca I, II, III a IV sú uvedené a opísané v Medzinárodnej prihláške číslo PCT/US95/05219, uvedenej v odkaze, a môžu sa pripraviť podľa postupov opísaných v Medzinárodnej publikácii číslo WO 95/30670. Presnejšie, pyranónová zlúčenina vzorca I je účinná najmä ako inhibitor retrovírusovej proteázy.

Pojem „samoemulgujúca formulácia“, ako sa tu používa, odpovedá koncentrovanej kompozícii, schopnej tvorby emulzií alebo mikroemulzií po zmiešaní s odpovedajúcim vodným médiom.

Emulzie alebo mikroemulzie, vytvorené podľa vynálezu, sú bežné roztoky obsahujúce hydrofilnú fázu a lipofilnú fázu. Mikroemulzie tiež charakterizuje termodynamická stabilita, optická priehľadnosť a malá priemerná veľkosť kvapiek, všeobecne menšia než asi 0,15 mikrónov.

Pojem „prísada samoemulgujúcej formulácie“ predstavuje kompozíciu obsahujúcu zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid : monoglycerid), keď diglycerid a monoglycerid sú -mono alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šestnásť až dvadsaťdva členným uhlíkovým reťazcom, jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a jednu alebo dve farmaceuticky prijateľné povrchovo aktívne látky. Voliteľne, prísada samoemulgujúcej formulácie môže ďalej obsahovať bázičný amin.

Diglycerid podľa vynálezu predstavuje ester mastnej kyseliny a glycerolu so štruktúrnym vzorcom $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{O}_2\text{CR})\text{-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ alebo $(\text{RCO}_2)\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$, kde R je mono-nenasýtená alebo di-nenasýtená alkylová skupina s päťnásť až dvadsaťjeden atómami uhlíka. Výhodným diglyceridom je dioleín (R je mono-nenasýtená alkylová skupina obsahujúca sedemnášť uhlíkových atómov), dilinolan (R je di-nenasýtená alkylová skupina obsahujúca sedemnášť uhlíkových atómov), alebo zmes dioleínu a dilinolanu. Najvýhodnejším diglyceridom je dioleín.

Monoglycerid podľa vynálezu predstavuje ester mastnej kyseliny a glycerolu so štruktúrnym vzorcom $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ alebo $\text{HOCH}_2\text{-CH}(\text{O}_2\text{CR})\text{-CH}_2\text{OH}$, kde R je mono-nenasýtená alebo di-nenasýtená alkylová skupina s päťnástimi až dvadsaťjeden uhlíkovými atómami. Výhodným monoglyceridom je monooleín (R je mono-nenasýtená alkylová skupina so sedemnástimi uhlíkovými atómami), monolinolan (R je di-nenasýtená alkylová skupina so sedemnástimi uhlíkovými atómami) alebo zmes monooleínu a monolinolanu. Najvýhodnejším monoglyceridom je monooleín.

Zmes diglyceridu a monoglyceridu sa môže pripraviť zmiešaním samotného diglyceridu a monoglyceridu v odpovedajúcom relatívnom pomere alebo čiastočnou hydrolyzou triglyceridu alebo transesterifikačnou reakciou triglyceridov a diglyceridov s glycerolom.

Všetky glyceridy podľa vynálezu sú známe a môžu sa pripraviť bežnými metódami.

Množstvo aktívnej zložky v kompozícii sa môže líšiť a alebo sa môže akokoľvek upraviť v závislosti od spôsobu aplikácie, sily použitej aktívnej zložky, miere retrovírusovej infekcie a požadovanej koncentrácii. Pyranónová zlúčenina ako inhibítor retrovírusovej proteázy však môže byť prítomná v prísade samoemulgujúcej formulácie podľa vynálezu v množstve až približne 400 mg/g s vynikajúcou rozpustnosťou a vysokou orálnou biologickou dostupnosťou *in vivo*, bežne dosahujúcou 70-80% u potkanov.

Kompozície podľa vynálezu s vysokou orálnou biologickou dostupnosťou (84% u potkanov) tvoria po rozpustení vo vode takmer priehľadné alebo priesvitné roztoky, čím dokazujú tvorbu mikroemulzie.

Kompozície podľa vynálezu s mierne vyššou biologickou dostupnosťou (60-70% u potkanov) sú väčšinou vo forme výraznej bielej emulzie, keď liečivo neprecipituje po zriedení vodou, čo indikuje tvorbu emulzie.

Vynález predstavuje farmaceutickú kompozíciu založenú na použití určitej olejovej fázy, ktorá obsahuje:

- (a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III alebo IV ako farmaceuticky aktívnu látku,
- (b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid : monoglycerid), keď diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu s obsahom šesťnásť až dvadsaťdva atómov uhlíkového reťazca,
- (c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a
- (d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných povrchovo aktívnych látok.

Kompozícia môže ďalej obsahovať farmaceuticky prijateľný bázičný amin.

Pojem „farmaceuticky prijateľný“, ktorý sa tu používa, sa vzťahuje k vlastnostiam, ktoré sú biologicky odpovedajúce liečeným subjektom z farmakologického a toxikologického hľadiska.

Rozpúšťadlom podľa vynálezu môže byť propylénglykol, polypropylénglykol, polyetylénglykol (ako napríklad PEG300, 400, 600 atd.), glycerol, etanol, triacetin, dimetylizosorbid, glykofurol, propylénkarbonát, voda, dimetylacetamid alebo ich zmes.

Výhodným rozpúšťadlom je propylénglykol alebo zmes obsahujúca propylénglykol a 95% (objemové percentá) etanolu (etanol ďalej uvádzaný). V zmesi propylénglykolu a etanolu je propylénglykol zastúpený v množstve približne od 50% do 95%.

Povrchovo aktívne látky podľa vynálezu sa vzťahujú na neiónové povrchovo aktívne látky zahrňujúce hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40, na trhu pod obchodným názvom, napríklad Cremophor RH40; ricínový olej Polyoxyl 35 na trhu pod obchodným názvom

napríklad Cremophor EL alebo Cremophor EL-P; polysorbáty; Solutol HS-15; Tagat TO; Peglicol 6-olejät; polyoxyetylén stearany; nasýtené polyglykolyzované glyceridy; alebo poloxaméry; z nich všetky sú komerčne dostupné. Výhodná povrchovo aktívna látka je Cremophor RH40 alebo Cremophor EL.

Nasýtené polyglykolyzované glyceridy, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Gelucire 44/14 alebo Gelucire 50/13.

Polyglykolyzované stearany, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Poloxyl 6-stearát, Poloxyl 8-stearan, Poloxyl 12-stearan a Poloxyl 20-stearan.

Poloxaméry, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Poloxamer 124 a Poloxamer 188.

Polysorbáty, ktoré sa tu používajú, zahrňujú Polysorbát 20, Polysorbát 40, Polysorbát 60 a Polysorbát 80.

Pojem „bázický amín“, ktorý sa tu používa, sa vzťahuje na nižšie alkylamíny, ako napríklad etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, dimetylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)-aminometán alebo etyléndiamín; kvartérne amóniové zásady, ako napríklad cholinhydroxid; bázické aminokyseliny, ako napríklad arginín, lyzín alebo guanidín. Výhodným nižším alkylom je dimetylaminoetanol alebo tris(hydroxymetyl)aminometán.

Typická kompozícia podľa vynálezu obsahuje:

- (a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III alebo IV v množstve od 1% do 40% celkovej hmotnosti kompozície,
- (b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenасыtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šestnástimi až dvadsiatimi dvoma uhlíkovými atómami v reťazci v množstve od 5% do 35% celkovej hmotnosti kompozície,
- (c) jedno alebo dve farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá v množstve od 10% do 30% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) farmaceuticky prijateľnú povrchovo aktívnu látku v množstve približne od 10% do 50% celkovej hmotnosti kompozície.

Vyššie uvedená kompozícia ďalej voliteľne obsahuje bázický amín v množstve od 0,1% do 10% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu obsahuje:

- (a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III alebo IV v množstve od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície,
- (b) zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere približne 9:1 (dioleín : monooleín) v množstve približne od 5% do 20% celkovej hmotnosti kompozície,

- (c) rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes propylénglykolu a etanolu v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) povrchovo aktívnu látku obsahujúcu Cremophor RH40 alebo Cremophor EL v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

Iná výhodná kompozícia podľa vynálezu obsahuje:

- (a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I, II, III alebo IV v množstve od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície,
- (b) zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere 8:2 (dioleín : monooleín) v množstve od 5% do 20% hmotnosti celkovej kompozície,
- (c) rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes propylénglykolu a etanolu v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) povrchovo aktívnu látku, obsahujúcu Cremophor RH40 alebo Cremophor EL v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodné kompozície môžu ďalej voliteľne obsahovať bázičný amín v množstve od 0,1% do 7% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu a ešte výhodnejšia kompozícia obsahuje pyranónovú zlúčeninu vzorca I v množstve od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície.

Vo výhodných kompozíciách podľa vynálezu je pomer v zmesi propylénglykol a etanol 1:1.

Výhodné kompozície podľa vynálezu a ešte výhodnejšie kompozície obsahujú dimetylaminoetanol, tris(hydroxymetyl)aminometán v množstve od 0,1% do 7% celkovej hmotnosti kompozície.

Výhodná kompozícia podľa vynálezu a ešte výhodnejšia kompozícia obsahuje zmes dioleínu a monooleínu v pomere 8:2.

Presnejšie, najvýhodnejšia kompozícia podľa vynálezu obsahuje pyranónovú zlúčeninu vzorca I.

Kompozícia podľa vynálezu môže existovať v podobe kvapaliny pre mäkké elastické kapsule alebo tvrdé želatínové kapsule na orálnu aplikáciu. Kompozícia môže byť tiež vo forme kvapalného roztoku na orálnu, parenterálnu, rektálnu alebo lokálnu aplikáciu. Výhodná dávková forma je vo forme kvapaliny pre mäkké elastické kapsule.

Kompozícia podľa vynálezu môže ďalej obsahovať bežné farmaceutické aditíva, ako napríklad spolupôsobiace povrchovo aktívne látky (napríklad laurylsulfát sodný), farbivá,

vonné látky, aromatické látky, konzervačné látky, stabilizátory, antioxidanty a/alebo zahusťovadlá.

Kompozícia podľa vynálezu sa môže pripraviť bežným spôsobom, napríklad rozpustením aktívnej látky v rozpúšťadle, potom pridaním olejovej fázy, povrchovo aktívnej látky a voliteľne bázičného amínu. Výsledný roztok sa potom upraví do požadovanej podoby, ako napríklad mäkkých elastických kapsúl alebo tvrdých želatínových kapsúl známym výrobným postupom.

Farmaceutické kompozície podľa vynálezu je možné lepšie pochopiť v súvislosti s nasledujúcimi príkladmi, ktoré sú len ilustratívne a neobmedzujúce v rozsahu vynálezu. Predpokladá sa, že odborníci v tomto odbore môžu bez ďalšieho vysvetlenia použiť opis a informácie v príkladoch ďalej uvedených na plné uplatnenie vynálezu v praxi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

A. Základný postup na prípravu kompozícií podľa vynálezu.

Liečivo sa umiestni do nádoby. Pridá sa rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes rozpúšťadiel zo skupiny zahrňujúcej etanol (95%) a propylénglykol (hmotnostný pomer 1:1) a nádoba sa pevne uzavrie vekom. Nádoba sa ponorí do vodného kúpeľa s teplotou približne 60 °C a mierne mieša až do úplného rozpustenia liečivej látky. Po ochladení nádoby na laboratórnu teplotu sa do nádoby pridá odpovedajúce množstvo zmesi diglyceridu (napríklad dioleínu) a monoglyceridu (napríklad monooleínu), povrchovo aktívne látky (napríklad Cremophor RH40 alebo Cremophor EL) a voliteľne bázičský amín (napríklad etanolamín alebo dietanolamín). Nádoba sa uzavrie a umiestni do vodného kúpeľa s teplotou približne 60 °C za mierneho miešania, až sa vytvorí číry roztok. Nádoba sa väčšinou nechá za okolitých podmienok na ďalšie použitie.

Príklad 1

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	302	26,4
EtOH/propylénglykol (1:1)	197	17,3
Dioleín/monooleín (8:2)	259	22,7
Cremophor RH40	307	26,9
Etanolamín	61	5,3
Laurylsulfát sodný	16	1,4

Príklad 2

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	302	27,9
EtOH/propylénglykol (1:1)	280	19,2
Dioleín/monooleín (8:2)	250	23,1
Cremophor RH40	304	28,0
Laurylsulfát sodný	18	1,6

Príklad 3

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	202	20,4
EtOH/propylénglykol (1:1)	198	20,0
Dioleín/monooleín (9:1)	90	9,0
Cremophor EL	502	50,6

Príklad 4

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	302	29,0
EtOH/propylénglykol (1:1)	210	20,2
Dioleín/monooleín (9:1)	60	5,8
Cremophor RH40	450	43,4
Dietanolamín	16	1,5

Príklad 5

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	16,6
EtOH/propylénglykol (1:1)	212	17,6
Dioleín/monooleín (8:2)	380	31,5
Cremophor RH40	365	30,2
α -tokoferol	48	4,0

Príklad 6

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	298	25,8
EtOH/propylénglykol (1:1)	198	17,2
Dioleín/monooleín (8:2)	287	24,8
Cremophor RH40	325	28,2
Dimetylaminóetanol	45	3,9

Príklad 7

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	299	27,9
EtOH/propylénglykol (1:1)	152	14,2
Dioleín/monooleín (8:2)	249	23,2
Cremophor RH40	304	28,4
Cholínhydroxid	66	6,2

Príklad 8

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	298	27,6
EtOH/propylénglykol (1:1)	150	13,9
Dioleín/monooleín (8:2)	257	23,8
Cremophor EL	309	28,7
Etanolamín	62	5,8

Príklad 9

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	197	19,7
EtOH/propylénglykol (1:1)	208	20,8
Dioleín/monooleín (8:2)	271	27,1
Cremophor EL	329	32,9

Príklad 10

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	202	20,0
EtOH/propylénglykol (1:1)	208	20,6
Dioleín/monooleín (9:1)	279	27,6
Cremophor EL	321	31,8

Príklad 11

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	202	19,8
EtOH/propylénglykol (1:1)	201	19,7
Dioleín/monooleín (9:1)	96	9,4
Polysorbát 80	522	51,1

Príklad 12

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	213	21,0
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	19,8
Dioleín/monooleín (9:1)	86	8,5
Cremophor EL	514	50,7

Príklad 13

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	301	29,3
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	19,5
Dioleín/monooleín (8:2)	204	19,9
Cremophor EL	261	25,4
Dietanolamin	61	5,9

Príklad 14

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	400	40
EtOH	100	10
Dioleín/monooleín (8:2)	70	7
Cremophor EL	330	33
Dietanolamín	80	8
H ₂ O	20	2

Príklad 15

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Dioleín/monooleín (8:2)	120	12
Gelucire 44/14	480	48

Príklad 16

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	300	30
EtOH/propylénglykol (1:1)	190	19
Dioleín/monooleín (8:2)	180	18
Cremophor EL	250	25
Voda	28	2,8
Propylgalát	2	0,2
Dietanolamín	50	5

Príklad 17

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Dioleín/monooleín (8:2)	120	12
Polysorbát 80	480	48

Príklad 18

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Dioleín/monooleín (7:3)	120	12
Cremophor EL	480	48

Príklad 19

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	200	20
EtOH/propylénglykol (1:1)	200	20
Dioleín/monooleín (6:4)	120	12
Cremophor EL	480	48

Příklad 20

Zložka	Hmotnosť (mg)	Hmotnostné %
Zlúčenina vzorca I	300	30
95% EtOH	95	9,5
Propylénglykol	80	8
Diolein/monoolein (8:2)	70	7
Cremophor EL	455	45,5

B. Orálny test na biologickú dostupnosť.

(i) Pre štúdiu orálnej biologickej dostupnosti *in vivo* sa vybrali samce Sprague-Dawley potkanov. Každý potkan sa pripravil chirurgickou implantáciou vnútornej kanyly do hornej dutej žily. Každý potkan o hmotnosti 300 až 400 g sa pred dávkou cez noc znehybnil. Každá formulácia sa orálne aplikovala skupine potkanov ($n=3$) o dávke 20 mg/kg. Formulácia s vysokou koncentráciou zlúčeniny vzorca I (bežne 200-300 mg/g) sa zriedila 100 krát vodou a aplikovala injekčne priamo do žalúdka potkana za použitia orálnej sondy. Vzorky krvi o objeme 0,25 ml sa odobrali pomocou vnútornej kanyly v časových intervaloch 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po aplikácii. Tieto vzorky krvi sa analyzovali pomocou merania HPLC špecificky na testované zlúčeniny. Koncentrácia liečiva v krvi testovaných potkanov sa vyniesla oproti času po intravenózne (i.v.) alebo orálnej aplikácii liečiva a AUCs (the Area Under the Plasma Concentration - Time Curve) sa zintegrovali za použitia lichobežníkového pravidla pre výpočet absolútnej biologickej dostupnosti, ako je uvedené v tabuľke I.

$$\text{Absolútna biologická dostupnosť (F)} = \frac{(\text{AUC})_{\text{oral}} / \text{Dávka}_{\text{oral}}}{(\text{AUC})_{\text{iv}} / \text{Dávka}_{\text{iv}}}$$

(ii) Pre štúdiu orálnej dostupnosti *in vivo* sa vybrali tiež samce psov Beagle. Každý pes o hmotnosti 13,5 - 17,5 kg sa pred dávkou cez noc znehybnel. Každá formulácia sa orálne aplikovala skupine psov ($n = 4$) o dávke 20 mg/kg. Formulácie s vysokou koncentráciou

zlúčeniny vzorca I (300 mg/g) sa vložila do želatínových kapsúl a aplikovala. Vzorky krvi o objeme 2 ml sa odobrali z krčnej žily v časových intervaloch 20, 40 minút a 1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po aplikácii. Tieto vzorky krvi sa analyzovali pomocou merania HPLC špecificky na zlúčeninu vzorca I. Koncentrácia zlúčeniny vzorca I sa vyniesli oproti času a získali sa AUCs pre výpočet absolútnej biologickej dostupnosti. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

(iii) Desiatim zdravým dobrovoľníkom sa orálne aplikovalo osemkrát 150 mg (1200 mg jedna dávka) dvojsodnej soli zlúčeniny vzorca I vloženéj do tvrdých želatínových kapsúl ako kontrola. Za niekoľko týždňov sa rovnakej skupine orálne aplikovalo štyrikrát 300 mg (1200 mg jedna dávka) zlúčeniny vzorca I vo formulácii uvedenej v príklade 15. Vzorky krvi dvoch skupín dobrovoľníkov sa odobrali v časových intervaloch 30 minút a 1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín po aplikácii. Vzorky krvi sa analyzovali pomocou merania HPLC špecificky na zlúčeninu vzorca I. Koncentrácie zlúčeniny vzorca I v krvi sa vyniesli oproti času a získala sa AUCs pre výpočet relatívnej biologickej dostupnosti. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

$$\text{Relatívna biologická dostupnosť} = \text{AUC}_{\text{test}} / \text{AUC}_{\text{ref}} \times 100\%$$

Vynález dosahuje požadované výsledky, čo dokazujú zvýšené absolútne orálne biologické dostupnosti v tabuľke 1, 2 a 3.

TABUĽKA 1

Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti u potkanov

Príklad číslo	Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti (%)
1	84
2	37
3	71
4	71
Vodná suspenzia voľnej kyseliny zlúčeniny vzorca I	< 20

TABUĽKA 2

Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti u psov

Príklad číslo	Absolútne priemerné hodnoty orálnej biologickej dostupnosti (%)
12	42,7
13	38,6
Voľná kyselina zlučieniny vzorca I v tvrdých želatínov. kapsulách	1,5

TABUĽKA 3

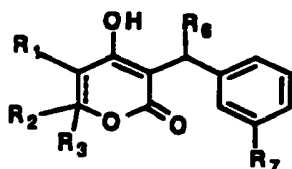
Relatívna biologická dostupnosť u človeka (1200 mg jedna dávka)

Formulácia	Relatívna biologická dostupnosť (%)
Príklad 15	230
Dvojsodná soľ zlučieniny Vzorca I v tvrdých želatínových kapsulách	100

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozícia vyznačujúca sa tým, že obsahuje:

(a) pyranónovú zlúčeninu všeobecného vzorca II ako farmaceuticky aktívnu látku,



(II)

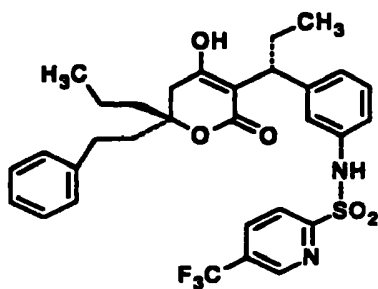
(b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4 (diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu obsahujúce šesťnásť až dvadsaťdva atómov uhlíkového reťazca,

(e) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a

(f) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľnú povrchovo aktívnu látku.

kde R₁ je H-; R₂ je alkyl C₃-C₅, fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-fenyl- alebo F₃C-(CH₂)₂-; alebo R₁ a R₂ tvoria vzájomne dvojité väzbu; R₃ je R₄-(CH₂)_n-CH(R₅)-, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-CH₂-, alkyl C₃-C₅, fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-(CH₂)₂-, (HOCH₂)₃C-NH-C(O)-NH-(CH₂)₃-, (HO₂C)(H₂N)CH-(CH₂)₂-C(O)-NH-(CH₂)₃-, piperazin-1-yl-C(O)-NH-(CH₂)₃-, HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-(CH₂)₃-, cyklopropyl-(CH₂)₂-, F-fenyl-(CH₂)₂-, het-SO₂NH-fenyl- alebo F₃C-(CH₂)₂-; n je 0, 1 alebo 2; R₄ je fenyl, het, cyklopropyl, H₃C-[O(CH₂)₂]₂-, het-SO₂NH-, Br-, N₃-, alebo HO₃S(CH₂)₂-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)₆-C(O)-NH-; R₅ je -CH₂-CH₃, alebo -CH₂-cyklopropyl; R₆ je cyklopropyl, CH₃-CH₂-, alebo t-butyl; R₇ je -NR₈SO₂-het, -NR₈SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný R₉, -CH₂-SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný R₉, alebo -CH₂-SO₂-het; R₈ je -H alebo -CH₃; R₉ je -CN, -F, -OH alebo -NO₂, kde het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru; a zahrňujúci niektorú bicyklickú skupinu, kde je niektorý z vyššie uvedených heterocyklických kruhov spojený s benzénovým jadrom alebo iným heterocykлом; voliteľne substituovaným -CH₃, -CN, -OH, -C(O)OC₂H₅, CF₃, -NH₂ alebo -C(O)-NH₂; alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

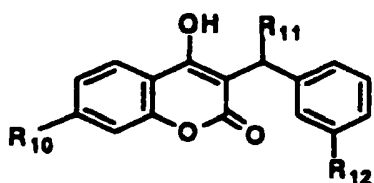
2. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, vyznačujúca sa tým, že pyranónovou zlúčeninou všeobecného vzorca II je zlúčenina vzorca I.



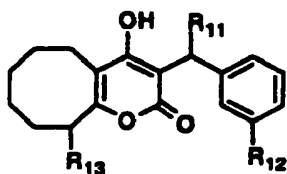
(I)

3. Farmaceutická kompozícia vyznačujúca sa tým, že obsahuje:

(a) pyranónovú zlúčeninu všeobecného vzorca III alebo všeobecného vzorca IV ako farmaceuticky aktívnu látku,



(III)



(IV)

(b) zmes diglyceridu a monoglyceridu v hmotnostnom pomere od 9:1 do 6:4

(diglycerid : monoglycerid), kde diglycerid a monoglycerid sú mono- alebo di- estery nenasýtenej mastnej kyseliny a glycerolu so šesťnásť až dvadsiatimi dvoma uhlíkovými atómami,

(c) jedno alebo viac farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel a

(d) jednu alebo viac farmaceuticky prijateľnú povrchovo aktívnu látku.

kde R₁₀ je H-, CH₃O-, alebo CH₃O-[(CH₂)₂O]₃-;

R₁₁ je cyklopropyl alebo -CH₂-CH(CH₃)₂;

R₁₂ je -NR₁₄SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný R₁₅, -NR₁₄SO₂-het, -CH₂-SO₂-fenyl, voliteľne substituovaný R₁₅ alebo -CH₂SO₂-het;

R₁₃ je -H, -(CH₂)₂-CH₃, -CH₂-cyklopropyl alebo -CH₂-fenyl;

R₁₄ je -H alebo CH₃; R₁₅ je -CN, -F, -CH₃, -COOH alebo -OH;

het je 5-, 6- alebo 7-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh obsahujúci jeden až tri heteroatómy vybrané zo skupiny obsahujúcej dusík, kyslík a síru; a zahrňujúce niektorú bicyklickú skupinu, kde je niektorý z vyššie uvedených heterocyklických kruhov spojený s benzénovým jadrom

alebo iným heterocyklickým kruhom; voliteľne substituovaným jedným alebo dvoma $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ alebo $-\text{OH}$; alebo ich farmaceuticky prijateľná soľ.

4. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že zlúčenina všeobecného vzorca II, III alebo IV je zastúpená v množstve od 1% do 40% celkovej hmotnosti kompozície.

5. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 2, vyznačujúca sa tým, že zlúčenina vzorca I je zastúpená v množstve od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície.

6. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že diglyceridom je dioleín, dilinolan alebo ich zmes.

7. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že diglyceridom je dioleín.

8. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že uvedeným monoglyceridom je monooleín, monolinolan alebo ich zmes.

9. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že monoglyceridom je monooleín.

10. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je zastúpená v množstve od 5% do 35% celkovej hmotnosti kompozície.

11. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je zastúpená v množstve od 5% do 20% celkovej hmotnosti kompozície.

12. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je v hmotnostnom pomere 8:2 (diglycerid : monoglycerid) a v množstve od 5% do 35% celkovej hmotnosti kompozície.

13. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je v hmotnostnom pomere 8:2 (diglycerid : monoglycerid) a v množstve od 5% do 20% celkovej hmotnosti kompozície.

14. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že zmes diglyceridu a monoglyceridu je v hmotnostnom pomere 9:1 (diglycerid : monoglycerid) a v množstve od 5% do 20% celkovej hmotnosti kompozície.

15. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom je propylénglykol, polypropylénglykol, polyetylénglykol, glycerol, etanol, triacetín, dimetylizosorbid, glykofurol, propylénkarbonát, voda, dimetylacetamid alebo ich zmes.

16. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom je propylénglykol.

17. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom je zmes obsahujúca propylénglykol a 95 objemových percent etanolu v pomere 1:1.

18. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo je zastúpené v množstve od 10% do 30% celkovej hmotnosti zlúčeniny.

19. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlo je zastúpené v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti zlúčeniny.

20. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľnou povrchovou látkou je hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40, ricínový olej Polyoxyl 35, Solutol HS-15, Tagat TO, peglicol 6-olejät, polyoxyetylénstearany, poloxaméry, polysorbáty alebo nasýtené polyglykolyzované glyceridy.

21. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že farmaceuticky prijateľnou povrchovo aktívnou látkou je hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40 alebo ricínový olej Polyoxyl 35.

22. Hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 40 podľa nároku 21, vyznačujúci sa tým, že to je Cremophor RH40.

23. Hydrogenovaný ricínový olej Polyoxyl 35 podľa nároku 21, vyznačujúca sa tým, že to je Cremophor EL alebo Cremophor EL-P.

24. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že povrchovo aktívna látka je zastúpená v množstve od 10% do 50% celkovej hmotnosti kompozície.

25. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že povrchovo aktívna látka je zastúpená v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

26. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 alebo 3, vyznačujúca sa tým, že kompozícia ďalej obsahuje bázičský amín.

27. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, vyznačujúca sa tým, že bázičským aminosom je nižší alkylamín, bázičská aminokyselina alebo cholíhydroxid.

28. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 27, vyznačujúca sa tým, že nižším alkylamínom je etanolamín, dietanolamín, trietanolamín, etyléndiamín, dimetylaminóetanol alebo tris(hydroxymetyl)aminometán.

29. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 27, vyznačujúca sa tým, že bázičskou aminokyselinou je arginín, lyzín alebo guanidín.

30. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 26, vyznačujúca sa tým, že bázičský amín je zastúpený v množstve od 0,1% do 10% celkovej hmotnosti kompozície.

31. Farmaceutická kompozícia obsahujúca:

(a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I v množstve od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície,

(b) zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere 9:1 (dioleín : monooleín) a v množstve, od 5% do 20% celkovej hmotnosti kompozície,

- (c) rozpúšťadlo obsahujúce propylénglykol alebo zmes propylénglykolu a 95 objemových percent etanolu v pomere 1:1 a v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) povrchovo aktívnu látku zahrňujúcu Cremophor RH40 alebo Cremophor EL v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

32. Farmaceutická kompozícia obsahujúca:

- (a) pyranónovú zlúčeninu vzorca I v množstve od 20% do 30% celkovej hmotnosti kompozície,
- (b) zmes dioleínu a monooleínu v hmotnostnom pomere 8:2 (dioleín : monooleín) a v množstve od 5% do 20% celkovej hmotnosti kompozície,
- (c) rozpúšťadlo obsahujúci propylénglykol alebo zmes propylénglykolu a 95 objemových percent etanolu v pomere 1:1 a v množstve od 15% do 25% celkovej hmotnosti kompozície a
- (d) povrchovo aktívnu látku zahrňujúcu Cremophor RH40 alebo Cremophor EL v množstve od 30% do 45% celkovej hmotnosti kompozície.

33. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 31 alebo 32, vyznačujúca sa tým, že ďalej obsahuje dimetylamoetanol alebo tris(hydroxymetyl)aminometán v množstve od 0,1% do 7% celkovej hmotnosti kompozície.

34. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1, 3, 31 alebo 32, vyznačujúca sa tým, že je samoemulgujúca formulácia schopná tvorby emulzií alebo mikroemulzií po premiešaní s vhodným vodným médiom.

35. Farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1, 3, 32 alebo 33, vyznačujúca sa tým, že je vo forme kvapaliny pre mäkké elastické kapsule.