

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 09.05.94
(32) 18.05.93
(31) 93/4316537
(33) DE
(40) 14.02.96

(21) 3008-95

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/37

A 61 K 31/425

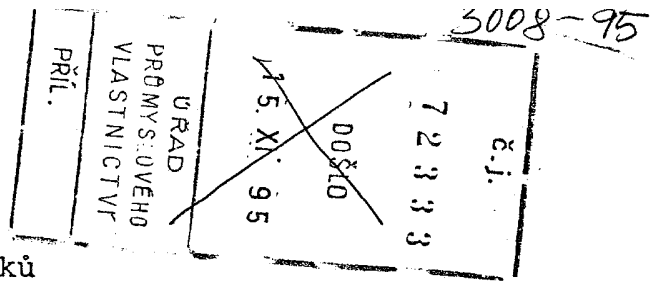
(71) BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Grabowski Sven Dr., Ludwigshafen, DE;
Mueller Winfried Dr., Mannheim, DE;
Rosenberg Joerg Dr., Ellerstadt, DE;
Binder Rudolf Dr., Worms, DE;
Sanner Axel Dr., Frankenthal, DE;

(54) **Prostředky ve formě tuhých roztoků**

(57) Jsou popsány prostředky ve formě tuhých roztoků, které obsahují a) 1 až 90% hmotnostních kumarinového derivátu A, vybraného ze skupiny heterocyklicky substituovaných alkoxykumarinů nebo hydroxykumarinů esterifikovaných sulfonovou kyselinou, jako účinnou látku, a b) 10 až 99% hmotnostních alespoň jednoho polymeru B rozpustného ve vodě, jako nosnou látku.

5.11.85



Prostředky ve formě tuhých roztoků

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových prostředků ve formě tuhých roztoků, které obsahují

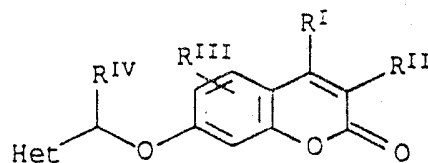
- a) 1 až 90 % hmotnostních kumarinového derivátu A, vybraného ze skupiny heterocyklicky substituovaných alkoxykumarinů nebo hydroxykumarinů esterifikovaných sulfonovou kyselinou, jako účinnou látku, a
- b) 10 až 99 % hmotnostních alespoň jednoho polymeru B rozpustného ve vodě, jako nosnou látku.

Kromě toho se tento vynález týká způsobu výroby těchto prostředků, stejně jako jejich použití jako léčiva.

Dosavadní stav techniky

Prostředky, ve kterých se předkládá účinná látka homogenně rozdělena v polymeru rozpustném ve vodě, jsou obecně známy z mnoha úprav. Prostředky, které obsahují hydroxypropylmethylcelulózu nebo polyvinylpyrrolidon jako nosnou látku, jsou popsány například v evropských patentových spisech č. 240 773A, 462 066A a 521 310 a v Drug Development and Industrial Pharmacy 6(2), 137-160 /1980/.

Heterocyklicky substituované alkoxykumariny obecného vzorce

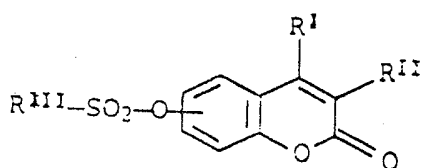


ve kterém

R^I, R^{II}, R^{III} a R^{IV} znamenají substituenty a

Het představuje heterocyklický zbytek obsahující atom dusíku, síry nebo kyslíku,

a estery hydroxykumarinu se sulfonovou kyselinou obecného vzorce



ve kterém

R^I, R^{II} a R^{III} znamenají substituenty,

stejně jako farmaceutické prostředky obsahující tyto látky jsou účinnou látkou, jsou známé a v US patentu č. 5 073 563 jsou navrženy k ošetřování onemocnění centrálního nervového systému, zvláště pro ošetřování neurodegenerativních chorob a Parkinsonovy choroby, a v evropském patentovém spisu č. 111 746B jsou navrženy k ošetřování psychických poruch, zvláště deprese. Nevýhodou těchto účinných látek a v těchto spisech popsaných galenických prostředků je, že projevují mnohé nedostatky v důsledku jejich nepatrné rozpustnosti ve vodě, s ohledem na jejich biologickou použitelnost. Tyto kumarinové deriváty předkládané v krystalické formě se mohou po přijetí resorbovat neúplně a pouze velmi pomalu.

Podstata vynálezu

Úkolem tohoto vynálezu tudíž je dát k dispozici prostředky ve formě pevných roztoků s dobrou rozpustností

a biologickou použitelností, stejně jako rychlou resorpcí kumarinového derivátu A.

K tomu byly nalezeny již definované prostředky.

Tento vynález se dále týká způsobu výroby těchto prostředků, jejich použití jako léčiva, stejně jako forem pro jejich podávání.

Prostředky podle tohoto vynálezu obsahují

- a) 1 až 90 % hmotnostních, s výhodou 10 až 40 % hmotnostních, kumarinového derivátu A, vybraného ze skupiny heterocyklicky substituovaných alkoxykumarinů nebo hydroxykumarinů esterifikovaných sulfonovou kyselinou, jako účinnou látku, a
- b) 10 až 99 % hmotnostních, s výhodou 60 až 90 % hmotnostních, alespoň jednoho polymeru B rozpustného ve vodě, jako nosnou látku.

Jako heterocyklicky substituované alkoxykumariny A' přicházejí v úvahu sloučeniny jmenované v US patentu č. 5 073 563A, přičemž zde se s výhodou hodí takové sloučeniny, které obsahují thiadiazolový zbytek jako heterocyklický substituent a které jsou nárokovány v citovaném patentovém spise. Obzvláště se hodí

4-trifluormethyl-7-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methoxykumarin,

3,4-dimethyl-7-(2-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methoxykumarin,

3,6-dichlor-4-methyl-7-(2-cyklopropylthiazol-4-yl)methoxy-

kumarin,

3,4-dimethyl-7-(2-methylthiazol-4-yl)methoxykumarin,

3,4-dimethyl-7-(2-fenylthiazol-4-yl)methoxykumarin,

3,4-dimethyl-7-(2-benzylthiazol-4-yl)methoxykumarin,

3,4-dimethyl-7-(2-isopropylthiazol-4-yl)methoxykumarin,

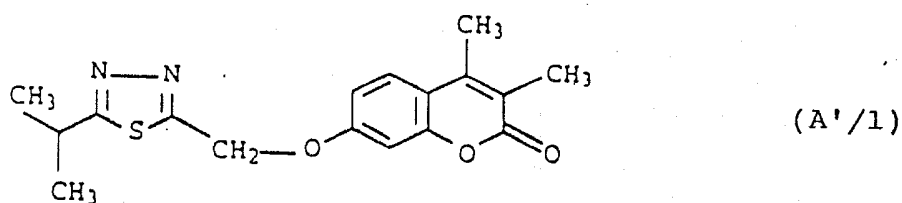
3,4-dimethyl-7-(2-cyklopropylthiazol-4-yl)methoxykumarin,

3,6-dichlor-4-methyl-7-(2-isopropylthiazol-4-yl)methoxy-
kumarin a

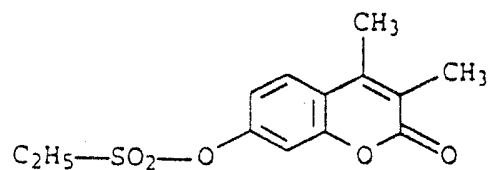
6-brom-3-chlor-4-methyl-7-(2-isopropylthiazol-4-yl)methoxy-
kumarin.

Jako hydroxykumariny A" esterifikované sulfonovou
kyselinou přicházejí v úvahu sloučeniny popsané v evropském
patentovém spisu č. 111 746 B.

Podstata tohoto vynálezu se zcela zvláště hodí pro
prostředky s 3,4-dimethyl-7-(2-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-
-5-yl)methoxykumarinem vzorce A'/1



ze skupiny heterocyklických substituovaných alkoxykumarinů A'
a 7-hydroxy-3,4-dimethylkumarin esterifikovaný kyselinou
ethansulfonovou vzorce A"/1



(A"/1)

ze skupiny hydroxykumarinů A" esterifikovaných sulfonovou kyselinou jako účinnou látkou.

Jako polymery B rozpustné ve vodě se jmenují:

- alkylnelulózy, jako methylnelulóza,
- hydroxyalkylnelulózy, jako hydroxymethyl-, hydroxyethyl-, hydroxypropyl- a hydroxybutylnelulóza,
- hydroxyalkylalkylnelulózy, jako hydroxyethylmethyl- a hydroxypropylmethylnelulóza,
- karboxyalkylnelulózy, jako karboxymethylnelulóza,
- alkalické soli karboxyalkylnelulózy, jako natriumkarboxymethylnelulóza,
- estery karboxyalkylnelulózy,
- kopolymery N-vinylpyrrolidonu s vinylacetátem,
- polyvinylpyrrolidon,
- polyvinylalkohol,
- polyakrylové kyseliny a jejich soli,
- polymethakrylové kyseliny a jejich soli,

- polyalkylenoxidy, jako polyethylenoxid a polypropylenoxid, stejně jako kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu,
- polysacharidy, jako kyselina alginová a její alkalické soli a sůl amonná, karragenan, galaktomannan, tragant, agar-agar, arabská guma, guarová guma a xanthanová guma,
- chitinové deriváty, jako chitosan,
- pektiny, jako natriumkarboxymethylamylpektin,
- škroby,

stejně jako směsi těchto polymerů rozpustné ve vodě.

Jako polymery B jsou výhodné methylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy, polyvinylpyrrolidon a kopolymery N-vinylpyrrolidonu s vinylacetátem, zvláště polyvinylpyrrolidon a kopolymery z 40 až 70 % hmotnostních N-vinylpyrrolidonu a 30 až 60 % hmotnostních vinylacetátu.

Pod výrazem rozpustný ve vodě neboli vodorozpustný se rozumí, že se za teploty 20 °C ve 100 g vody koloidně rozpustí nebo rozpustí za tvorby gelu alespoň 0,5 g, výhodně 2 g polymeru.

Tuhý roztok potom existuje, když účinná látka je rozdělena v podstatě na molekulární disperzi v polymerním základu (J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302 /1971/).

Aby se vyrobily prostředky podle tohoto vynálezu, může se kumarinový derivát A roztavit buď přímo ve formě fyzikální

směsi s polymerem B nebo smísit s taveninou polymeru, která je již k dispozici.

Zbývající promíchání kumarinového derivátu A s taveninou se provádí o sobě známým způsobem v extrudéru, s výhodou v extrudéru s jednoduchým nebo dvojitým šnekem, v teplotním rozmezí od 50 do 200 °C. Daná forma taveniny polymeru obsahující kumarinový derivát A pro prostředky podle tohoto vynálezu se může získat například kalandrováním extrudátu způsobem popsaným v evropském patentovém spisu č. 240 906A, stejně jako způsobem zpracování známým z německého spisu DE-A 38 30 355 tím, že se dosáhne rozmělnění extrudátu rotujícími noži ve stejném objemovém podílu, ještě předformovatelné, látky se ztuhlým povrchem a nakonec se slisuje na tablety v běžném tabletovacím stroji.

Promísení účinné látky s taveninou se může také provádět v jiných k tomu vhodných zařízeních, ve kterých se obvyklým způsobem zpracovávají plastické hmoty, například za použití kalandrů a forem pro stříkové lití.

Pro výrobu prostředků podle tohoto vynálezu se může kumarin A rozpuštěný v těkavém rozpouštědle také promíchat s taveninou polymeru. Kromě toho se směs z kumarinového derivátu A a polymeru B může také získat společným rozpuštěním v tekutném rozpouštědle a nakonec odpařením rozpouštědla. Ochlazený odparek se odpovídajícím způsobem z taveniny dále zpracuje na pevné formy k podávání v obvyklých zařízeních.

V některých případech může být účelné před zpracováním na danou formu směs z kumarinového derivátu A a polymeru B, jak ve formě taveniny, tak také ve formě roztoku, nanést například na porézní nosný materiál ve formě nejjemnějších částic, jako na silikagel, jakož i zpracovat se sloučeninami, které mají být obsaženy, například s cyklodextrinem

a jeho deriváty.

Prostředky podle tohoto vynálezu mohou kromě toho obsahovat obvyklé farmaceutické pomocné látky, jako jsou plniva, kluzné látky, látky napomáhající rozpadu, prostředky regulující tekutost, změkčovadla, barviva a stabilizátory, v množství až do přibližně 60 % hmotnostních. Tyto látky a množství uvedená dále jsou vždy vztaženy na celkovou hmotnost prostředku (která se rovná 100 %).

Jako plniva se uvádějí například oxidy hořčíku, hliníku, křemíku a titanu, stejně jako laktóza, mannit, sorbit, xylit, pentaerythrit a jejich deriváty, přičemž množství plniva je přibližně od 0,02 do 50 % hmotnostních, s výhodou od 0,2 do 20 % hmotnostních.

Jako látky regulující tekutost se jmenují například monoglyceridy, diglyceridy a triglyceridy mastných kyselin s dlouhým řetězcem, jako mastných kyselin s 12, 14, 16 a 18 atomy uhlíku v molekule, vosky, jako karnaubský vosk, stejně jako lecithin, přičemž jejich množství činí přibližně od 0,1 do 30 % hmotnostních, s výhodou od 0,1 do 5 % hmotnostních.

Jako změkčovadla se uvádějí například nízkomolekulární polyalkylenoxydy, jako je polyethylenglykol, polypropylenglykol a polyethylenpolypropylenglykol, stejně jako vícemocné alkoholy, jako je propylenglykol, glycerin, pentaerythrin a sorbit, jakož i natriumdiethylsulfosukcinát, monoacetát, diacetát a triacetát glycerinu a estery polyethylenglykolu s kyselinou stearovou. Přitom množství změkčovadla činí přibližně od 0,5 do 15 % hmotnostních, s výhodou od 0,5 do 5 % hmotnostních.

Jako kluzné látky se jmenují například stearáty hliníku nebo vápníku, stejně jako mastek a silikony, přičemž

jejich množství je přibližně od 0,1 do 5 % hmotnostních, s výhodou od 0,1 do 3 % hmotnostních.

Jako stabilizátory se uvádějí například stabilizátory proti účinku světla, antioxidační prostředky, látky zachycující radikály a stabilizátory proti mikrobiálnímu napadení, přičemž množství těchto stabilizátorů je přibližně od 0,01 do 0,05 % hmotnostního.

Je možné, aby se pomocné látky přimíchaly k tavenině nebo roztoku kumarinového derivátu A a polymeru B. Dále se mohou zpracovat pomocné látky dohromady s kumarinovým derivátem A v tavenině polymeru nebo v roztoku polymeru B. Kromě toho se mohou směsi z pomocných látek, kumarinového derivátu A a polymeru B roztavit přímo nebo společně rozpustit v rozpouštědle. Z obecného hlediska je obvyklé dohromady roztavit fyzikální směs z pomocných látek, kumarinového derivátu A a polymeru B.

Využitelnost

Prostředky podle tohoto vynálezu se používají jako léčiva a nasazují ve formě prášků, granulátů, tablet, pelet, čípků nebo v kapslích.

Pro orální podávání se doporučuje, aby prostředky byly potaženy o sobě známým způsobem barevným povlakem, například z oxidu titaničitého a z barevného pigmentu, k jejich lepšímu rozeznání. Pro zlepšení chuti se hodí povlaky například z glukózy, sacharózy, xylitu nebo mannitu.

Nové prostředky ve formě pevných roztoků mají proti dosavadnímu stavu techniky výhodu v tom, že se kumarinový derivát A lépe uvolňuje, čímž se značně zvyšuje jeho biologická použitelnost a resorpce. Takřka homogenním

rozdělením amorfního kumarinového derivátu A v polymerní nosné látce B se dosáhne zlepšené rozpustnosti proti krystalickému kumarinovému derivátu A.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 9

K výrobě prostředků podle tohoto vynálezu se použijí účinné látky:

A'/1 3,4-dimethyl-7-(2-isopropyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-methoxykumarin a

A"/1 ester 7-hydroxy-3,4-dimethylkumarinu s kyselinou ethansulfovou.

Syntéza těchto sloučenin se provádí způsobem popsaným v US patentu č. 5 073 563 nebo v evropském patentovém spisu č. 111 746 B.

Používají se tyto komerčně dostupné polymery B /relativní viskozity se stanovují kapilární metodou podle americké normy ASTM D 2365-72 (Evropský lékopis, sv. III, str. 37)/:

B/1 kopolymer z 60 % hmotnostních N-vinylpyrrolidonu (NVP) a 40 % hmotnostních vinylacetátu, $V = 1,18$ až $1,31$ mPa.s (1% roztok ve vodě, teplota 25 °C) (Kollidon^R VA64 od firmy BASF AG),

B/2 polyvinylpyrrolidon, $V = 1,430$ až $1,585$ mPa.s (5% roztok ve vodě, teplota 25 °C) (Kollidon^R 17PF od firmy BASF AG),

B/3 polyvinylpyrrolidon, $V = 1,201$ až $1,276$ mPa.s (1% roztok ve vodě, teplota 25 °C) (Kollidon^R 30 od firmy BASF AG),

(V ve výše uvedeném přehledu znamená viskozitu.)

Jako pomocné látky C se používají tyto látky:

C/1 polyethylenoxid, $\bar{M}_w = 6000$ (Lutrol^R E6000 od firmy BASF AG),

C/2 polyethylenoxid, $\bar{M}_w = 1500$ (Lutrol^R E1500 od firmy BASF AG),

C/ 3 monohydrát laktózy, jemně práškový, podle DAB, Ph. Eur., BP, USP (Firma Meggle).

(\bar{M}_w ve výše uvedeném přehledu znamená střední molekulovou hmotnost.)

Kumarinový derivát A, polymer B a u části příkladů pomocná látka C, v množství uvedeném v příkladech 1 až 6 a 9, se smíchají, potom se vnesou do extrudéru s dvojitým šnekem a extrudují za teploty 60 až 130 °C přes pět teplotních zón. Vystupující polymerní provazec se přivádí do protilehlého kalandru, do vnitřních klenutých prohlubní v plášti válce, a lisuje na formu tablet o hmotnosti 1000 mg. Získají se světle žluté průhledné tablety.

V příkladech 1 až 6 se použitá účinná látka odměřuje pomocí lopatkové metody ("paddle method" podle USP XXI, Americký lékopis) míchadla. Tato zkušební metoda in vitro slouží ke stanovení obsahu rozpouštědla v tvarovém kuse obsahujícím účinnou látku (například v tabletách).

K tomu se 900 ml $0,1$ -normální kyseliny chlorovodíkové

temperuje s 0,05 mol/l laurylsulfátu sodného v jednolitrové nádobě s kulatým dnem na teplotu 37 °C. Během zkušebního postupu se pohybuje tabletami o hmotnosti 1000 mg, určenými ke zkoušení, na kulatém dnu nádoby pod míchadlem, které má frekvenci otáčení 100 za minutu. Po pokusné době v trvání vždy 1 hodiny se stanoví množství uvolněné účinné látky, pomocí ultrafialové spektroskopie.

V příkladech 7 až 9 se stanovuje absolutní biologická použitelnost F zkušební metodou in vivo.

Pod biologickou použitelností (F) léčiva se rozumí rychlost a množství terapeuticky účinného podílu, který se uvolňuje, resorbuje a nakonec je použitelný v místě účinku z lékové formy. U intravenózní aplikace činí biologická použitelnost 100 %.

Absolutní biologická použitelnost F se stanoví podle této rovnice:

$$F = \frac{AUC_x \cdot \text{dávka i.v.}}{AUC_{1.v.} \cdot \text{dávka}_x} \cdot 100 \%$$

kde

AUC znamená plochu pod křivkou koncentrace-čas (křivka hladiny v plasmě),

AUC_x znamená plochu pod křivkou při libovolné aplikaci a

$AUC_{1.v.}$ znamená plochu pod křivkou při intravenózní aplikaci.

Při zkušební metodě in vivo se podává vždy jednou 1 tableta s obsahem 300 mg účinné látky psovi (rasy bigl).

V časovém rozmezí 24 hodin se odebírají vzorek krve podle definovaného časového programu a stanovují se koncentrace účinné látky v krvi.

Podrobnosti těchto pokusů, stejně jako jejich výsledky, jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

| Pří- klad | Kumarinový derivát A % hmotnostní | Polymer B % hmotnostní | Pomocná látka C % hmotnostní | Nasazená účin- ná látka po 1 hodině**, % | Absolutní bio- logická použi- telnost F, % |
|--------------|---|---------------------------|------------------------------------|--|--|
| 1 | 20 A"/1 | 80 B/1 | - | 6 | nestanoveno |
| 2 | 20 A"/1 | 80 B/2 | - | 77 | nestanoveno |
| 3 | 20 A"/1 | 60 B/1 | 20 C/1 | 37 | nestanoveno |
| 4 | 20 A"/1 | 60 B/2 | 20 C/3 | 78 | nestanoveno |
| 5 | 19,5 A"/1 | 40,5 B/1 | 40 C/3 | 22 | nestanoveno |
| 6 | 20 A"/1 | 40 B/2 | 40 C/3 | 44 | nestanoveno |
| 7 (a)* | 50 A'/1 | - | 50 C/3 | - | 1,00 (c) |
| 8 (b)* | 10 A'/1 | - | 90 C/2 | - | 0,17 (d) |
| 9 | 10 A'/1 | 90 B/1 | - | - | 3,05 (d) |

a) rozetřená A'/1 s laktózou (srovnávací příklad)

b) zapuštěno do taveniny (srovnávací příklad)

c) F stanoveno na jednom psu

d) střední hodnota z F, stanoveno na 4 psech (vypočteno přes téžnici)

* srovnávací příklad

** všechny formy dosahují uvolňování účinné látky 100 % po nejpozději 8 hodinách

Příklad 10

V dalším příkladě se měří biologická použitelnost A"/1 v prostředcích podle tohoto vynálezu. K tomu se testuje farmakokinetika extrudátového prostředku (pevný roztok, předkládá se účinná látka v amorfni formě) na psovi (rasy bigl). Docílené hladiny v plasmě jsou uvedeny v tabulce 2. Pro srovnání se také stanoví hodnoty dosažené s granulátem (účinná látka je rozemletá, ale krystalická).

Složení extrudátu (tablety, hmotnost přibližně 1 g):

| | |
|---|----------------------|
| A"/1 | 18,87 % hmotnostních |
| kopolymer vinylpyrrolidonu s vinylacetátem (60 : 40), (Kollidon ^R VA-64) | 41,13 % hmotnostních |
| laktóza | 40,00 % hmotnostních |

Složení granulátu (kapsle, velikost 0):

| | |
|----------------------------------|----------------------|
| A"/1 | 77,55 % hmotnostních |
| laktóza | 11,64 % hmotnostních |
| miktokrystalická celulóza | 7,75 % hmotnostních |
| polyvinylpyrrolidon K-hodnota 30 | 2,58 % hmotnostních |
| stearát hořečnatý | 0,48 % hmotnostních |

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Hladina A"/1 (Esupron) v plasmě u psa rasy bigl - 400 mg/kg KG Esupron p.o. na den po dobu 14 dnů

| Doba po aplikaci (h) | Zvíře č. 3 | | Zvíře č. 4 | | Zvíře č. 5 | | Zvíře č. 6 | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 400 mg/kg KG granulát (ng/ml) | 400 mg/kg KG extrudát (ng/ml) | 400 mg/kg KG granulát (ng/ml) | 400 mg/kg KG extrudát (ng/ml) | 400 mg/kg KG extrudát (ng/ml) | 400 mg/kg KG extrudát (ng/ml) | 400 mg/kg KG extrudát (ng/ml) | 400 mg/kg KG extrudát (ng/ml) |
| 1. aplikace před dávkou substance | *) | | | | | | | |
| 1 | 28,56 | | 2,68 | 11,38 | 1,73 | | | |
| 2 | 10,64 | 1,72 | 1,72 | 1245,92 | 2558,33 | | | |
| 3 | 11,52 | 2,88 | 2,88 | 6907,77 | 8097,63 | | | |
| 4 | 7,81 | 2,62 | 2,62 | 7307,85 | 12625,00 | | | |
| 6 | 4,18 | 1,81 | 1,81 | 4653,01 | 5178,90 | | | |
| 8 | 2,70 | 1,14 | 1,14 | 1011,11 | 1497,21 | | | |
| 24 | 9,17 | 0,78 | 0,78 | 339,09 | 776,71 | | | |
| 13. aplikace 24 | 7,16 | 3,29 | 3,29 | 14,13 | 53,98 | | | |
| 14. aplikace 1 | 6,76 | 9,31 | 9,31 | 17,87 | 54,34 | | | |
| 2 | 16,48 | 9,97 | 9,97 | 178,59 | 4795,10 | | | |
| 3 | 7,45 | 0,66 | 0,66 | 263,98 | 12257,10 | | | |
| 4 | 4,70 | 9,42 | 9,42 | 461,53 | 6466,05 | | | |
| 6 | 5,22 | 7,15 | 7,15 | 542,59 | 3096,27 | | | |
| 8 | 7,56 | 6,66 | 6,66 | 3503,58 | 1086,55 | | | |
| 24 | 1,63 | 5,99 | 5,99 | 1242,95 | 714,03 | | | |
| | | 3,33 | 3,33 | 7,48 | 36,62 | | | |

*) hodnota pod hranicí stanovitelnosti 0,2 (ng/ml)

| | | |
|--------------------------------------|---------|------------|
| PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ PŘÍL. | UŘAD | č.j. |
| | NÁROK V | 072333 |
| | | D0810 |
| | | 15. XI. 95 |

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Prostředky ve formě tuhých roztoků, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahují

- a) 1 až 90 % hmotnostních kumarinového derivátu A, vybraného ze skupiny heterocyklicky substituovaných alkoxykumarinů nebo hydroxykumarinů esterifikovaných sulfonovou kyselinou, jako účinnou látku, a
- b) 10 až 99 % hmotnostních alespoň jednoho polymeru B rozpustného ve vodě, jako nosnou látku.

2. Prostředky podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že obsahují

- a) 10 až 40 % hmotnostních kumarinového derivátu A a
- b) 60 až 90 % hmotnostních polymeru B rozpustného ve vodě nebo polymerů B rozpustných ve vodě.

3. Prostředky podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahují 3,4-dimethyl-7-(2-isopro-
pyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methoxykumarin nebo a 7-hydroxy-
-3,4-dimethylkumarin esterifikovaný kyselinou ethansulfonovou jako kumarinový derivát A.

4. Prostředky podle nároků 1 až 3, v y z n a č u j í -
c í s e t í m, že obsahují polyvinylpyrrolidon a/nebo kopolymery N-vinylpyrrolidonu s vinylacetátem jako polymery B.

5. Způsob výroby prostředků podle nároků 1 až 4,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se kumarinový derivát

A smíchá s taveninou nebo roztokem polymeru B a tavenina nebo odparek zbývající po odpaření rozpouštědla se dále zpracuje pod danou formou na částice.

6. Použití prostředků podle nároků 1 až 4 jako léčiva.

7. Prášky, granuláty, tablety, pelety, čípky a injekční roztoky z prostředků podle nároků 1 až 4.