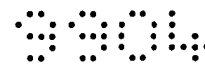


2/24.1/85



**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

Legalább egy az RXR receptorokra és legalább egy RAR- α receptorokra specifikus ligandumok szinregetikus keverékét tartalmazó új készítmények és ezek alkalmazása

Centre International de Recherches Dermatologiques

Galderma, Valbonne, Franciaország

73793

A bejelentés napja: 1995. 07. 26.

Elsőbbsége: 1994. 07. 27. (94-09307) FR

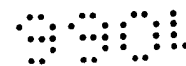
K I V O N A T

A találmány gyógyászati és/vagy dermatológiai készítményekre vonatkozik, amelyek fiziológiailag elfogadható hordozóanyagban hatóanyagként legalább egy, az RXR receptorokra szelektív aktivitású ligandum és legalább egy az RAR- α receptorra szelektív aktivitású második ligandum kombinációját tartalmazzák hatóanyagként.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti kombináció alkalmazására gyógyszerkészítmények és/vagy dermatológiai készítmények előállítására, amelyek különösen alkalmasak a HL-60 típusú sejt rendszer proliferációjának és/vagy differenciálódásának modulálására.

224.1/95

224.1/95



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Budapest

Legalább egy az RXR receptorokra és legalább egy RAR- α receptorokra specifikus ligandumok szinregetikus keverékét tartalmazó új készítmények és ezek alkalmazása

Centre International de Recherches Dermatologiques
Galderma, Valbonne, Franciaország

Feltalálók:

MICHEL Serge, Roquefort les Pins,
CATHELINEAU Christine, Valbonne,
LENOIR-VIALE Marie-Cécélie, Valbonne,
DEMARCHEZ Michel, Le Bar Sur Loup,
Franciaország

A bejelentés napja: 1995. 07. 26.

Elsőbbsége: 1994. 07. 27. (94-09307) FR

A találmány új, különösen gyógyhatású készítményekre vonatkozik, amelyek az RXR-típusú nukleáris receptorokra szelektív aktivitású ligandum és legalább egy az RAR- α típusú nukleáris receptorokra szelektív aktivitású ligandum kombinációját tartalmazzák hatóanyagként. A találmány vonatkozik továbbá ezen készítmények alkalmazására is adott sejttípusok (HL-60 sejtek) differenciálódásának és/vagy proliferációjának modulátoraként, különösen akut promyelocytikus leukémia szisztémás kezelésénél.

Ismert, hogy retinsav egy hatásos modulátor (azaz inhibitor vagy stimulátor, függően a kezelt sejt természetétől) számos normál vagy transzformált sejttípus differenciálódására és proliferációjára. Így például gátolja az epitheliális sejtek, így például az epidermis keratinocytáinak differenciálódását. Ugyancsak gátolja számos transzformált sejt, így például a melanoma sejtek proliferációját. A proliferációra és differenciálódásra kifejtett ezen hatások egyidejűleg ugyanazon sejttípusra károsan is hathatnak, ez fordul elő például a humán promyelocytikus sejteknél (HL-60 sejtek); így ismert, hogy ezen sejtek proliferációját a retinsav gátolja, de egyidejűleg elősegíti vagy fokozza a granulocytákká történő differenciálódását.

A fenti HL-60 sejtek különösen előnyösek és fontosak túlnyomó részt annak következtében, hogy analógok a promyelocytikus sejtekkel azon betegeknél, akik akut promyelocytikus leukémiában szenvednek. Ezeket a betegeket jelenleg retinsavval kezelik és ez a kezelés, különösen kezdetben a betegség szignifikáns javulását eredményezi. Azonban, a retinsavval szembeni rezisztencia vagy a hozzászokás jelensége

megfigyelhető az így kezelt betegeknel és ezek végül is gyengítik a kezelés hatásosságát.

Ismert, hogy az össz-transz-retinsav hat a sejtek differenciálódására és proliferációjára oly módon, hogy kölcsönhatásba lép a sejtmagban lévő RAR nukleáris receptorokkal (retinsav receptorok). Jelenleg az RAR receptorok három altípusát ismerik, ezek az RAR- α , RAR- β és RAR- γ receptorok. Ezek a receptorok, miután a ligandumhoz kötődtek (azaz a retinsavhoz), kölcsönhatásba lépnek a gének promoter szakaszaival, amit a specifikus válasz elemeken lévő retinsav szabályoz. Ahhoz, hogy ezek a válasz elemekhez kötődjenek, az RAR receptorok heterodimerizálódnak egy másik típusú receptorral, ezt RXR néven ismerik. Az RXR receptorok természetes liganduma a 9-cisz-retinsav. Ami az össz-transz-retinsavat illeti, ismert, hogy a 9-cisz-retinsav képes egy részről gátolni a fent említett HL-60 sejtek proliferációját, másrészt elősegíti a granulocitákká történő differenciálódását. Az RXR receptorokat "mester szabályozó proteineknek" tekintik, mivel ezek kölcsönhatásba lépnek más nagy családba tartozó szteroid receptorokkal, így például a D3 vitamin receptorokkal (VDR) vagy a trijód-piroxin receptorral (TR). Továbbá, az RXR receptorok kölcsönhatásba lépnek specifikus válasz elemekkel homodimerek formájában.

A retinsav vagy a 9-cisz-retinsav számos szintetikus szerkezeti analógját - ezeket retinoidoknak is nevezik - ismertették mostanáig az irodalomban. Számos ilyen molekula képes kötődni és specifikusan aktiválni az RAR receptorokat vagy RXR receptorokat. Továbbá, bizonyos analógjaik kötődnek és aktiválni képesek egy adott RAR receptor altípust (α , β vagy γ).

Más analógjaik ugyanakkor nem fejtenek ki semmiféle különös szelektív aktivitást ezen különböző receptorokhoz. Ezzel kapcsolatban például a 9-cisz-retinsav aktiválja mind az RAR, mind az RXR receptorokat anélkül, hogy szignifikáns szelektivitást fejtené ki egyikre vagy másikra (nem-specifikus ligandum), míg az össz-transz-retinsav a maga részéről szelektíven aktiválja az RAR receptort (RAR-specifikus ligandum) anélkül, hogy diszkriminálna az altípusok között. Általában és kvalitatíve, egy adott anyagot (vagy ligandumot) szelektívnek tekintünk egy adott receptor családdal szemben (vagy egy ezen családhoz tartozó adott receptorral szemben), ha az említett anyag erős affinitással rendelkezik a családhoz tartozó összes receptorhoz (vagy a családhoz tartozó egy adott receptorhoz) és ugyanakkor alacsony affinitású egy másik család összes receptorjához (vagy ugyanezen család összes más receptoraihoz). Kvantitatíve az affinitást a klasszikus kötési technikával határozzuk meg (K_d értékek) és általában elfogadott, hogy egy anyag egy adott első receptorral szemben legalább 10-szer kisebb, előnyösen legalább 15-ször kisebb K_d értéket mutat ahhoz a K_d értékhez viszonyítva, amit egy adott második receptorhoz viszonyítva mutat, ezt az anyagot szelektívnek tekintjük az első receptorral kapcsolatban, viszonyítva a második receptorhoz. A szelektív vagy nem szelektív karakter kiértékelését egy adott anyag esetében egy adott receptorral szemben általában önmagában ismert, in vitro biológiai tesztekkel határozzuk meg, ezt a továbbiakban ismertetjük.

Felismertük, hogy egy önmagában új gyógyászati kombináció lehetővé teszi a fentiek szerinti HL-60 sejtek proliferáció-

jának modulálását (ez ebben az esetben gátolva van), illetve differenciálódásuknak modulálását (ez ebben az esetben fokozva van). A kombináció a következőket tartalmazza: i) egy adott receptor altípusra, nevezetesen az RAR- α receptorra specifikus retinoid, és ii) egy az RXR receptorokra specifikus retinoid. Ez az eredmény annál is inkább meglepő és nem várt, mivel az RXR retinoid receptorokra specifikus anyag önmagában alkalmazva nem, vagy lényegében nem fejt ki hatást ugyanazon sejtekkel szemben és hogy az RAR receptorokra specifikus retinoid (a két altípus közötti diszkrimináció nélkül) szintén inaktív, ha önmagában alkalmazzuk őket. Továbbá, az RAR- β -ra vagy RAR- γ -ra specifikus retinoid RXR-re specifikus retinoidokkal kombinálva semmiféle aktivitást nem mutat.

A fenti felismerés képezi a találmányunk alapját.

A találmány szerinti kombináció, azaz az RAR- α receptorra specifikus retinoid és az RXR receptorokra specifikus retinoid kombinációja a HL-60 típusú sejtekkel szemben mutatott kivételesen nagy aktivitásuk következtében előnyösen alkalmazhatók az akut promyelocytikus leukémiában szenvedő betegek kezelésére.

A fentiek alapján a találmányunk tárgya új, különösen gyógyászati készítmény, amely fiziológiailag elfogadható hordozóanyagban legalább egy az RXR receptorokra szelektív aktivitású első ligandumot és legalább egy, az RAR- α receptorokkal szemben szelektív aktivitású második ligandumot tartalmaz.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti készítmények alkalmazására és előállítására is, amely gyógyászati és/vagy

gyógyhatású dermatológiai készítmények különösen alkalmasak a HL-60 típusú sejt rendszer proliferációjának és/vagy differenciálódásának modulálására, különösen az akut promyelocytikus leukémia szisztémás kezelésére.

A találmány szerinti kombináció aktív dózisa a kívánt hatás elérése érdekében igen alacsony, ami különösen nagy előnyt jelent akkor, ha az elviselhetőség vagy nem kívánatos mellékhatások problémája jelentkezik a kezelés során vagy a kezelt személyel kapcsolatban.

A találmány szerinti megoldás további jellemzői és előnyei még nyilvánvalóbban kiderülnek a következő leírások, ábrák és példák kapcsán, ezek azonban semmiképpen nem korlátozzák a megoldásunkat.

Az ábrák ismertetése (az 1-4 vegyületeket a későbbiekben írjuk le részletebben):

1. ábra: az RAR- α receptorra specifikus (1) vegyület és az RXR receptorokra specifikus (4) vegyület kombinációjának hatása a HL-60 sejtek proliferációjára.

2. ábra: az RAR- α receptorra specifikus (1) vegyület és az RXR receptorokra specifikus (4) vegyület kombinációjának hatása a HL-60 sejtek differenciálódására.

3. ábra: az RAR- γ receptorra specifikus (3) vegyület (azaz a 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxi-fenil]-2-naftoesav, a példákban kerül alkalmazásra) és az RXR receptorra specifikus (4) vegyület kombinációjának hatása a HL-60 sejtek proliferációjára.

4. ábra: az RAR- γ receptorra specifikus (3) vegyület és az RXR receptorra specifikus (4) vegyület kombinációjának hatása a HL-60 sejtekre.

A következőkben topikális adagoláson értünk bármilyen adagolási módszert, amelyet közvetlenül a test külső felületére, így például a bőrre viszünk fel, és szisztémás kezelés alatt értünk bármilyen olyan adagolást, amelynél a terméket topikálistól eltérő, így például orális és/vagy parenterális úton adagoljuk.

A fentiek alapján a találmány tárgya többek között új gyógyászati készítmény, amely különösen alkalmas a fentiekben említett betegségek kezelésére, és amelyre jellemző, hogy fiziológiailag elfogadható, a kívánt adagolásnak megfelelő hordozóanyagban legalább egy, az RXR receptorra szelektív aktivitású első ligandum és legalább egy, az RAR- α receptorra szelektív aktivitású második ligandum kombinációját tartalmazza hatóanyagként. Lehetséges természetesen egy vagy több, az RXR receptorra specifikus aktivitású ligandum alkalmazása egy vagy több, az RAR- α receptorra specifikus aktivitású ligandummal kombinátn is.

A találmány szerinti kombinációk adagolását enterálisan, parenterálisan, topikálisan vagy okulárisan végezhetjük. Előnyösen azonban a készítményeket szisztémás adagolásra alkalmas formában alakítjuk ki.

Enterális adagolásnál a készítmény lehet tabletta, kemény zselatin kapszula, draszté, szirup, szuszpenzió, oldat, por, granulátum, emulzió, mikrogömb vagy nanoszféra formájú vagy lehet lipid vagy polimer buborék, amely szabályozott felszabadulást tesz lehetővé. Parenterális adagoláshoz a készítmény lehet oldat vagy szuszpenzió formájú perfúzió vagy injekció céljára.

A találmány szerinti hatóanyagkeveréket általában naponta 0,01 mg/kg-100 mg/kg dózisban adagoljuk 1-3 dózis/nap formában.

Topikális adagolásnál a gyógyászati készítmények, amelyeket elsősorban a bőr vagy a nyálkahártya kezelésére alkalmazunk lehetnek kenőcsök, krémek, tejek, kenetek, porok, impregnált tamponok, oldatok, gélek, spray-k, oldatok vagy szuszpenziók. A készítmények lehetnek lipid vagy polimer mikrogömb vagy nanoszféra vagy buborék formájúak vagy lehetnek polimer tapaszok vagy hidrogélek, amelyek a hatóanyag szabályozott felszabadulását teszik lehetővé. Ezen topikális adagolású készítmények lehetnek továbbá vízmentes vagy vizes formájúak a klinikai indikációknak megfelelően.

A találmány szerinti topikális alkalmazású készítményekben az RXR receptorra specifikus retinoid vagy retinoidok koncentrációja általában 0,001-10 tömeg%, előnyösen 0,1-1 tömeg% a készítmény teljes tömegére számolva, az RAR- α receptorra specifikus retinoid vagy retinoidok koncentrációja 0,001-10 tömeg% előnyösen 0,1-1 tömeg% a készítmény teljes tömegére számolva.

Okuláris adagoláshoz a találmány szerinti készítmények főleg szemcseppek.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények természetesen tartalmazhatnak még különböző inert vagy éppen farmakodinamikailag aktív adalékanyagokat vagy ezen adalékok kombinációját, amelyek lehetnek például a következők: nedvesítőszer, depigmentálószer, így például hidrokinon, azelainsav, kávéssav vagy kóissav, lágyítók, hidratálószer, így

például glicerin, PEG 400, tiamorfolin vagy ezek származékai, vagy karbamid, anti-seborrhéás vagy anti-acne szerek, így például S-benzil-oxi-metil-cisztein, S-benzil-ciszteinamin, ezek sói vagy származékai, vagy benzoil-peroxid, gomba-ellenes szerek, így például ketoconazol vagy 4,5-polimetilén-3-izotiazolidinok, antibakteriális szerek, így carotenoidok és különösen β -carotén, anti-sporiatikus szerek, így például antralin és származékai, végül 5,8,11,14-eikozá-tetrainsav és 5,8,11-eikozá-triinsav valamint ezek észterei és amidjai.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak továbbá ízjavító anyagokat, konzerválószerket, így például para-hidroxi-benzoésztereket, stabilizálószerket, nedvességszabályozó szereket, pH szabályozó szereket, ozmotikus nyomást módosító anyagokat, emulgeálószerket, UV-A és UV-B szűrőanyagokat, valamint antioxidánsokat, így például α -tokoferolt, butilezett-hidroxi-anizolt vagy butilezett-hidroxi-toluolt.

Mint azt már a fentiekben említettük, egy adott anyag szelektív vagy nem-szelektív karakterét egy vagy több adott nukleáris receptorral szemben egy vizsgálattal határozhatjuk meg, amely a szakterületen jártas szakember számára ismert. Ilyen teszteket ismertetnek például a következő helyeken: (1)

Selective Synthetic Ligands for Nuclear Retinoic Acid Receptor Subtypes, Retinoids, Progress in Research and Clinical Applications, 19. fejezet, 261-267, Marcel Dekker Inc., szerk. Maria A. Livrea és Lester Packer; (2) Synthetic Retinoids: Receptor Selectivity and Biological Activity, Pharmacol Skin, Basel, Karger, 1993, 5. kötet, 117-127; (3) Selective Synthetic

Ligands for Human Nuclear Retinoic Acid Receptors, Skin Pharmacology, 1992, 5. kötet, 57-65; (4) Identification of Synthetic Retinoids with Selectivity for Human Nuclear Retinoic Acid Receptor- γ , Biochemical and Biophysical Research Communications, 186. kötet, No. 2, 1992. július, 977-983; (5) Selective High Affinity RAR- α or RAR- β Retinoic Acid Receptor Ligands, Mol. Pharmacol., 40. kötet, 556-562.

Az RAR- α receptorokra specifikus retinoidok, amelyeket a találmány szerinti megoldásnál alkalmazhatunk lehetnek például a következők:

- 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-karboxamido]-benzoesav (1. vegyület, a példákban alkalmazva);

- 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-karbamoil]-benzoesav (2. vegyület).

A találmány szerinti megoldásnál az RXR receptorokra szelektív retinoidként alkalmazhatjuk például a következő vegyületeket:

- 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-karbonil]-benzoesav etilén-acetál (4. vegyület, a példákban alkalmazva);

- (E)-2-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propenil]-4-tiofén-karbonsav (5. vegyület);

- 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-karbonil]-benzoesav (6. vegyület).

Mint azt már a fentiekben említettük, a találmány szerinti készítmények előnyösen alkalmazhatók in vitro és/vagy in vivo a HL-60 típusú sejttrendszerek proliferációjának és/vagy diffe-

renciálódásának modulálására. Ezeket a sejteket például a következő publikációkban ismertetik: (1) Induction of Differentiation of the Human Promyelocytic Leukemia Cell Line (HL-60) by Retinoic Acid, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 2936-2940, és (2) Human Leukemic Models of Myelomonocytic Development: a review of the HL-60 and U937 cell lines, J. Leucocyte Biology, 37, 407-422, továbbá ezek beszerezhetők tenyészetek formájában a következő helyen: European Collection of Animal Cell Culture, Division of Biologics, Porton Down, Salisbury SP4 OJ4, England.

Még közelebbről, a találmány szerinti készítmények igen előnyösen alkalmazhatók terápiás célra akut promyelocytikus leukémia in vivo és/vagy in vitro kezelésénél.

A következő példákban bemutatjuk egyrészt a találmány szerinti készítmények hatását, más részről néhány különböző specifikus készítmény formáját ismertetjük csupán illusztráció érdekében, ezek semmiképpen nem jelentenek korlátozást.

1. példa

A példában bemutatni kívánjuk a szinergetikus kombináció in vitro aktivitását a HL-60 sejtek proliferációjára és/vagy differenciálódására.

A kísérletnél alkalmazott HL-60 sejteket a fentiekben említett European Collection of Animal Cell Cultures helyről szereztük be.

A kísérleti protokoll és az aktivitások (proliferációs differenciálódás) meghatározására szolgáló módszerek a következők voltak.

Sejtenyészetek

A sejteket 37°C hőmérsékleten nedves atmoszférában 5% CO₂ jelenlétében tenyésztettük RPMI 1640 tápközegben (Gibco) 40 mmól glutamin és 10% (tf/tf) magzati borjúsérum (FCS) adagolásával.

A sejtek kezelése

A HL-60 sejteket 4×10^5 sejt mennyiségben 2 ml RPMI 1640 tápközegben (Gibco) inokuláltuk 10 cm² össz felületű lyukakban, amely tápközeg még a következőket tartalmazta: Hepes puffer, pH=7,3 (10 mmól), glutamin (40 mmól), transferrin (5 mg/ml), inzulin (5 mg/ml), szelénium (5 ng/ml) és 2% (tf/tf) FCS. A sejteket közvetlenül inokulálás után kezeltük DMSO-val hígított retinoidokkal, (fentiek szerinti (1), (3) vagy (4) vegyület). A tenyészközegben a végső DMSO koncentráció nem haladta meg a 0,2 tf/tf%-ot. 4 nappal a tenyésztés után a sejteket begyűjtöttük és meghatároztuk a proliferációt és differenciálódást.

Proliferáció meghatározása

A sejtek proliferációját "Cell proliferation kit II" (XTT vizsgálat) segítségével határoztuk meg a gyártó cég útmutatásainak alkalmazásával (Boehringer, ref. 1465 05). Az abszorpciót 495 nm-en mértük. Minél kisebb mértékű volt a mért abszorpció, annál jobban gátolt a HL-60 sejtek proliferációja.

Differenciálódás meghatározása

A HL-60 sejtek granulocitákká vagy monocitákká való differenciálódását az NBT (nitro blue tetrazolium) teszt alkalmazásával végeztük (T.R. Breitman, Groeth and Differentiation of human myelomic leukemia cell line HL-60, Methods in

Enzymology, 190, 118-130 (szerk. L. Packer) Academic Press Inc. New York (1990)). E vizsgálattal meghatározható a differenciálódott sejtek száma a sejt összes számához viszonyítva.

A vizsgálati eredményeket az 1-4. ábrákon mutatjuk be. Ezen ábrákból meghatározható a HL-60 sejtek proliferációjának gátlása vagy a HL-60 sejtek differenciálódásának szintje a kezeléshez alkalmazott hatóanyagnak, illetve annak koncentrációjának függvényében. A kontroll pontoknál megadott értékek megfelelnek azoknak az értékeknek, amikor nem használtunk R-specifikus retinoidot, továbbá a DMSO görbe (-O-) megfelel azoknak az eredményeknek, amiket akkor kaptunk, amikor hatóanyagként csak RXR-specifikus retinoidot alkalmaztunk.

A görbékéből világosan kitűnik, hogy az RAR- α -specifikus retinoid (1 vegyület) és az RXR specifikus retinoid (4 vegyület) kombinációja igen jó aktivitást mutat a HL-60 sejtek proliferációjára és differenciálódására (lásd 1. és 2. ábra), míg az RAR- γ specifikus retinoid (3 vegyület) ugyanazzal az RXR specifikus retinoiddal kombinálva nem mutat aktivitást (lásd 3. és 4. ábra).

2. példa

E példában különböző készítményeket mutatunk be, amelyek a találmány szerinti kombinációt tartalmazzák (fentiek szerinti 1 és 4 vegyületek).

A - Orális adagolású készítmény

a) 0,2 g-os tabletta

- 1 vegyület	0,001 g
- 4 vegyület	0,001 g
- Keményítő	0,113 g

– Dikalcium-foszfát	0,020 g
– Szilícium-dioxid	0,020 g
– Laktóz	0,030 g
– Talkum	0,010 g
– Magnézium-sztearát	0,005 g

**b) Szuszpenzió orális adagolásra 10 ml-es ampul-
lákban**

– 1 vegyület	0,05 g
– 4 vegyület	0,05 g
– Glicerín	1,000 g
– Szorbit 70%	1,000 g
– Nátrium-szacharrin	0,010 g
– Metil-para-hidroxibenzoát	0,080 g
– Izesítőanyag, szükség szerint	
– Tisztított víz, szükség szerint	10 ml-ig

B - Topikális alkalmazású készítmények

a) Kenőcs

– 1 vegyület	0,1 g
– 4 vegyület	0,1 g
– Izorpopil-mirisztát	81,520 g
– Könnyű folyékony paraffin	9,100 g
– Szilícium-dioxid (Aerosil 200, Degussa)	9,180 g

b) Nemionos víz-az-olajban krém

– 1 vegyület	0,100 g
--------------	---------

– 4 vegyület	0,100 g
– Emulgeáló hatású lanolin-alkoholok, viaszok és olajok keveréke (Eucerin anhydrous, gyártó BDF	39,900 g
– Metil-para-hidroxi-benzoát	0,075 g
– Propil-para-hidroxi-benzoát	0,075 g
– Steril, ásványmentesített víz, szükség szerint	100 g-ig

c) Folyadék

– 1 vegyület	0,100 g
– 4 vegyület	0,100 g
– Polietilénlikol (PEG 400)	69,800 g
– Etanol 95%	30,000 g

d) Hidrofób kenőcs

– 1 vegyület	0,300 g
– 4 vegyület	0,300 g
– Izopropil-mirisztát	36,400 g
– Szilikonolaj (Rhodorsil 47 v 300, gyártó Rhone-Poulenc)	36,400 g
– Méhviasz	13,600 g
– Szilikonolaj (Abil 300000 cst, gyártó Goldschmidt), szükség szerint	100 g-ig

e) Nemionos olaj-a-vízben krém

– 1 vegyület	0,500 g
– 4 vegyület	0,500 g

– Cetil-alkohol	4,000 g
– Gliceril-monosztearát	2,500 g
– PEG 50 sztearát	2,500 g
– Kelet-indiai illipevaj	9,200 g
– Propilénglikol	2,000 g
– Metil-para-hidroxi-benzoát	0,075 g
– Propil-para-hidroxi-benzoát	0,075 g
– Steril, ásványmentesített víz, szükség szerint	100 g-ig

Szabadalmi igénypontok

1. Készítmény, amely fiziológiailag elfogadható hordozóanyagban legalább egy, az RXR receptorokra szelektív aktivitású első ligandumot és legalább egy, az RAR- α receptorokra szelektív aktivitású második ligandumot tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely szisztémás adagolásra alkalmas formájú.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely topikális adagolásra alkalmas formájú.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, amelyben az első ligandum mennyisége 0,001-10 tömeg%, előnyösen 0,1-1 tömeg% a készítmény teljes tömegére számolva.

5. A 3-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a második ligandum mennyisége 0,001-10 tömeg%, előnyösen 0,1-1 tömeg% a készítmény teljes tömegére számolva.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben az első ligandum 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-karbonil]-benzoesav etilén-acetál, (E)-2-[2-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-1-propenil]-4-tiofén-karbonsav és 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-karbonil]-benzoesav.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben az RAR- α -specifikus második ligandum valamely következő vegyület: 4-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-karboxamido]-benzoesav vagy

4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-
-karbamoil]-benzoesav.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény
gyógyászati alkalmazásra.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény a HL-60 típusú sejt-
rendszerek proliferációjának és/vagy differenciálódásának mo-
dulátoraként való alkalmazásra.

10. Az 8. vagy 9. igénypontok bármelyike szerinti készít-
mény akut promyelocytikus leukémia szisztémás, terápiás keze-
lésénél való alkalmazásra.

11. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti készítmény al-
kalmazása a HL-60 típusú sejtrendszerek proliferációjának
és/vagy differenciálódásának modulálására alkalmas gyógy-
szerkészítmények és/vagy dermatológiai készítmények előállítá-
sára.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás akut
promyelocytikus leukémia szisztémás, terápiás kezelésénél.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft



Olchvária Géza

szabadalmi ügyvivő