

P93 1364

64305.

Közzététel napja



ELJÁRÁS

ÉS

HOMOPROSZTAGLANDIN-SZÁRMAZÉKOK ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ~~ÉS ELJÁRÁS EZEK~~ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Allergan Inc., Irvine, CA, Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 12. 05.

Elsőbbsége: 1990. 12. 10. (624 659)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/09288

A nemzetközi közzététel száma: WO92/10193

Kivonat

A találmány új homoprosztaglandin-származékokra és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó szemgyógyászati készítményekre, valamint e vegyületek és készítmények előállítására vonatkozik. Közelebbről az új vegyületek (I) általános képletében

R jelentése hidrogénatom, vagy valamely gyógyászati szempontból elfogadható kation vagy nemciklusos szénhidrogéncsoport;

X jelentése $-C(R_4R_5)-$ általános képletű csoport,

n értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 és R_2 közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoport, míg a másik -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoportot jelent; vagy R_1 jelentése =O csoport, és R_2 hidrogénatomot jelent;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy nemciklusos szénhidrogéncsoport;

R_6 jelentése nemciklusos szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_mR_7$

általános képletű csoport, amelyben m értéke 0-10, és R7 jelentése alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy hetero- aromás gyűrűs csoport.

~~A találmány az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóira is vonatkezik.~~

Az új vegyületeket, illetve az e hatóanyagokat tartalmazó gyógyászati készítményeket magas szemnyomás, illetve főként glaukóma (zöldhályog) kezelésére alkalmazzák. ~~Előnyük az, hogy a magas szemnyomást elhanyagolható mellékhatásokkal csökkentik.~~

224

P93 1364

Készítették

példy



64305

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

NSE05

CC7C 405/00

A 6 IK 31/557

A

ELJÁRÁS

HOMOPROSZTAGLANDIN-SZÁRMAZÉKOK, ^{és} ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ~~ÉS ELJÁRÁS EZEK~~ ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Allergan Inc., Irvine, CA, Amerikai Egyesült Államok

Feltaláló:

CHAN Min Fai, San Diego, CA,

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés napja: 1991. 12. 05.

Elsőbbsége:

1990. 12. 10. (624 659)

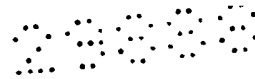
Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/09288

A nemzetközi közzététel száma: WO92/10193

A találmány új homoprosztaglandin-származékokra és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre, valamint e vegyületek és készítmények előállítására

77365-5021-GI/gcs



ra vonatkozik. Közelebbről a találmány tárgyát természetes eredetű és szintetikus proszttaglandinok 1a-homo-származékai, valamint a megfelelő bisz- és trisz-homoproszttaglandin-vegyületek, e vegyületek 1-észterei és mindezen vegyületek sói képezik. A találmány szerinti homoproszttaglandin-vegyületek hatékonyan csökkentik a szemben belüli nyomást (szemnyomást), és különösen glaukóma kezelésére alkalmazhatók.

Az 1a-homoproszttaglandin $F_{2\alpha}$ (1a-homo-PGF $_{2\alpha}$) és a bisz-homo-PGF $_{2\alpha}$ vegyület kémiai szerkezetét J. Cornette és K. T. Kirton közlik "Prosztaglandinok és metabolitjaik meghatározása radioimmunmódszerrel" (angolul) című közleményükben [Prostaglandins in Hematology, Spectrum Publications, Inc. 69-85. old., 7. ábra (82. old.) (1977)]. E közleményben leírják egy kettős antitesten alapuló radioimmunmeghatározó rendszert a vérplazmában található primer proszttaglandin és kezdeti metabolitjainak a mérésére, valamint egyes primer, vizeletben kiválasztott termékek mérésére. A 7. ábrán felsorolt vegyületeket - így a bisz-homo- és homo-PGF $_{2\alpha}$ származékokat - szubkután úton 1 mg PGF $_{2\alpha}$ -val ekvivalens mennyiségben szubkután úton adagolták, és felhasználták egy proszttaglandin-metabolit vizeleti kiválasztásának kvantitatív mérése során antiszéruma specifitásának jellemzése céljából. Nem közlik, hogy miként állították elő e vizsgálataik során alkalmazott PGF $_{2\alpha}$ -származékokat, így a homo- és bisz-homo-PGF $_{2\alpha}$ vegyületeket, közleményük semmiféle adatot nem ismertet e vegyületek azonosítására és a szubkután injekciós készítményt sem írják le konkrétan. E vegyületeket vizsgálati célokra alkalmazták farmakológiai hatásukra való utalás



nélkül.

A szemnyomáscsökkentő szerek számos, a szemnyomás növekvésével járó kóros állapot, így műtét utáni vagy lézeres kezeléssel végzett trabecula-(gerenda-) kimetszés utáni, magas szemnyomásos állapotok és glaukóma kezelésére, valamint műtét előtti, kiegészítő hatóanyagokként (adjuvánsokként) alkalmazhatók.

A glaukóma olyan szembetegség, amelyre jellemző a szem belüli nyomás növekvése. Kóroktani szempontból a glaukóma elsődleges (primer) vagy másodlagos (szekunder) lehet. Így például felnőtteken az elsődleges glaukóma (veleszületett zöldhályog) nyílt szemzugos vagy akut, vagy krónikus, zárt szemzugos lehet. A másodlagos glaukóma előzőleg fennálló szembetegségek - például uveagyulladás, szem belüli daganat vagy kiterjedt szürkehályog (katarakta) - következménye lehet.

Az elsődleges glaukóma alapvető okai még nem ismertek. A szem belüli nyomás növekedése a csarnokvíz kifolyásának akadályozásából ered. Az idült, nyílt szemzugos glaukómában az elülső szemcsarnok és annak anatómiai szerkezete normálisnak látszik, azonban a csarnokvíz kifolyása gátolt. Az akut vagy idült, zárt szemzugos glaukómában az elülső szemcsarnok sekélyes, a szűrési szög csökkent, és a szivárványhártya a Schlemm-csatorna bemeneténél a trabeculáris hálózatot elzárhatja. A pupilla tágulata a szivárványhártya gyökerét a szemzug irányába nyomhatja, ennek következtében pupillablokk és heveny roham alakulhat ki. A szűk elülső szemcsarnokkal rendelkező szemek különösen hajlamosak a különbö-

zõ súlyossági fokú akut, zárt szemzugos, glaukómás rohamokra.

Ha a csarnokvíznek a hátsó szemcsarnokból az elülsõ szemcsarnokba, ennek következtében a Schlemm-csatornába végbemenõ áramlásában bármilyen zavar lép fel, akkor ez másodlagos glaukómát idéz elõ. Az elülsõ szegmentum gyulladáisos megbetegedése a szivárványhártya hátsó részének teljes összenövése útján meggátolhatja a csarnokvíz távozását, és az elvezetõ csatornát váladékkal zárhatja el. Egyéb általános kórokokként szerepelhetnek szemben belüli daganatok, kiterjedt szürkehályog, a központi retina-véna elzáródása, a szem sérülése, mûtéti beavatkozások és szemben belüli vérzések.

Ha valamennyi típust együttesen számítjuk, akkor a glaukóma a 40 éven felüli össznépesség körülbelül 2 %-ában lép fel, és egészen a látás gyors vesztésének fellépéséig éveken át tünetmentes maradhat. Azokban az esetekben, ahol a sebészi beavatkozás nem indokolt, tradicionálisan β -adrenoceptor-antagonisták helyi alkalmazásával kezelték a glaukómát (tradicionális értelemben ezek voltak a "drugs of choice").

Régebben úgy vélték, hogy a prosztaglandinok hatékonyan növelik a szemnyomást, az utóbbi évtizedben azonban több bizonyíték adódott arra vonatkozóan, hogy egyes prosztaglandinok nagyon hatékony szemnyomáscsökkentõk, s így ideálisan alkalmazhatók a glaukóma hosszú idõtartalmú kezelésére [lásd például L.Z. Bito: "Biological Protection with Prostaglandins" ("Biológiai védelem prosztaglandinok segítségével"), szerk. M.M. Cohen, Boca Raton, Fla, CRC Press Inc. 231-252



old. (1985); valamint L.Z. Bito: "Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas" ("Az alkalmazott farmakológia szerepe a glaukóma orvosi kezelésében"), szerk. S.M. Drance és A.H. Neufeld, New York, Grune and Stratton, 477-505 old. (1984)]. Ilyen prosztoglandinok például a $\text{PGF}_{2\alpha}$, $\text{PGF}_{1\alpha}$, PGE_2 és egyes lipidekben oldható észterek, például 1-2 szénatomos alkilcsoportokkal alkotott észterek, valamint például az 1-izopropil-észterek.

A 4 599 353 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban közlik, hogy egyes prosztoglandinok és származékaik, különösen a PGE_2 és a $\text{PGF}_{2\alpha}$, valamint az utóbbinak 1-5 szénatomos alkil-észterei szemnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek, és javasolják ezek alkalmazását glaukóma kezelésére.

Jóllehet a pontos mechanizmus még nem ismeretes, a legújabb kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a szem belüli nyomás prosztoglandinok által előidézett csökkenése a szemfehérjéből (érhártyából) és az uveából végbemenő kiáramlásból ered [Nilsson et al.: Invest. ophthalmol. Vis. Sci. 28 (Suppl.), 284 (1987)].

Kimutatták, hogy a $\text{PGF}_{2\alpha}$ izopropil-észterének szemnyomáscsökkentő hatása lényegesen nagyobb, mint az alapvegyületé; ez feltehetően annak a következménye, hogy az izopropil-észter könnyebben hatol át a szaruhártyán. Az 1987. évben e vegyületről közölték, hogy "a mindeddig közölt, szem belüli nyomást csökkentő szerek közül a leghatékonyabb [lásd például: L. Z. Bito: Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987); valamint Siebold és munkatársai: Prodrug 5, 3 (1989)].



Jóllehet úgy tűnik, hogy a proszttaglandinok jelentősebb szemén belüli mellékhatásokat nem okoznak, az ilyen vegyületek különösen a $\text{PGF}_{2\alpha}$ és prekursorai - például az 1-izopropil-észtere - embereken végzett szemgyógyászati topikus alkalmazása során folyamatosan tapasztalták a kötőhártya túlzott vérbőségét (hiperémiáját), valamint az idegentest-érzést. A proszttaglandinok klinikai alkalmazásának lehetőségét a megnövekedett szemén belüli nyomással kapcsolatos állapotok, például glaukóma kezelésére ezek a mellékhatások nagy mértékben korlátozzák.

Az Amerikai Egyesült Államokban az Allergan cég részéről bejelentett, egyidejűleg vizsgálat alatt álló szabadalmi bejelentések egy sorozatában olyan proszttaglandin-észtereket ismertetnek, amelyek a szemén belüli nyomást hatékonyabban csökkentik, azonban mellékhatásuk nincsen, vagy az ismertekkel szemben lényegesen csökkent. Így például az 1989. július 27-én benyújtott, jelenleg vizsgálat alatt álló 385 835 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés bizonyos 11-acil-proszttaglandinokra, így a 11-pivaloil-, 11-acetil-, 11-izobutiril-, 11-valeril- és 11-izovaleril- $\text{PGF}_{2\alpha}$ származékokra vonatkozik. A jelenleg vizsgálat alatt álló, 1989. május 25-én benyújtott 357 394 sorszámú, amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben a belső szemnyomást csökkentő hatású 15-acil-proszttaglandinokat ismertetnek. Ismert továbbá, hogy proszttaglandinok 11,15-, 9,15- és 9,11-diésztereinek - így például a 11,15-dipivaloil- $\text{PGF}_{2\alpha}$ vegyületnek - szemnyomáscsökkentő hatása van. Lásd az egyidejűleg vizsgálat alatt álló, 1990. július 27-én benyújtott



385 645 sorszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentést, továbbá az 584 370 sorszámú szabadalmi bejelentést, amely a 386 312 sorszámú bejelentés folytatása; az 585 284 sorszámú szabadalmi bejelentést, amely a 386 834 sorszámú szabadalmi bejelentés folytatása; ezek alapbejelentéseit 1989. július 27-én nyújtották be.

Azt találtuk, hogy a $\text{PGF}_{2\alpha}$ egyes homo-származékai, valamint más, természetes vagy szintetikus eredetű homoprosztoglandinok hatásos szemnyomáscsökkentő szerek. Úgy találtuk továbbá, hogy e vegyületek lényegesen hatásosabbak, mint megfelelő alapvegyületeik (anyavegyületeik), és meglepő módon szemfelületi hiperémiát nem vagy csak lényegesen csekélyebb mértékben idéznek elő, mint az alapvegyületeik. A homo-származékok szemnyomáscsökkentő hatásának és a szemfelületi hiperémiának, mint nemkívánt mellékhatásnak az elkülönülése különösen kitűnik alacsonyabb dózisok alkalmazása során.

A találmány révén tehát lehetővé válik szemben belüli magas nyomás kezelési módszerének a kialakítása; e módszer abban áll, hogy a szemre a magas szemnyomás kezelésére elegendő mennyiségben egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sóját juttatjuk.

Az (I) általános képletben

a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;

a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;

a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;

a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely

cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;



- R jelentése hidrogénatom, vagy valamely gyógyászati szempontból elfogadható kation; vagy 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemicikus szénhidrogéncsoport;
- X jelentése $-C(R_4R_5)-$ általános képletű csoport,
- n értéke 1, 2 vagy 3;
- R_1 és R_2 közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoport, míg a másik -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoportot jelent; vagy R_1 jelentése =O csoport, és R_2 hidrogénatomot jelent;
- R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy telített vagy telítetlen, 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, nemicikus szénhidrogéncsoport;
- R_6 jelentése 1-től körülbelül 20-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemicikus szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_mR_7$ általános képletű csoport, amelyben m értéke 0-10, és R_7 jelentése körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy heteroaromás gyűrűs csoport.

A találmány továbbá azokra a gyógyászati készítményekre is vonatkozik, amelyek hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyület - ahol a betűszimbólumok és kötésjelek jelentése a fenti - gyógyászati szempontból hatásos mennyiségét gyógyászati szempontból elfogadható vivő- és/vagy segédanyagokkal összekeverve tartalmazzák.

A találmány tárgyát képezik továbbá az olyan szemészeti (szemgyógyászati) oldatok, amelyek egy (I) általános képletű vegyület - amelyben a betűszimbólumok és kötésjelek jelenté-



se a fenti - vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét nemtoxikus, természetes szempontból elfogadható, folyékony vivőanyaggal összekeverve tartalmazzák.

A találmány továbbá az (I) általános képletű homoprosztaglandin-származékokra - amelyekben a betűszimbólumok és kötésjelek jelentése a fenti - valamint azok gyógyászati szempontból elfogadható sóira is vonatkozik.

A találmány továbbá olyan gyógyászati termékre is vonatkozik, amely

egy - a tartalmának meghatározott, osztott mennyiségekben történő kibocsátására alkalmas - tartóedényből

és egy abban elhelyezett, fentebb meghatározott, természetes (szemgyógyászati) oldatból áll.

A prosztaglandinok az (1) képletű prosztánsav származékaiként írhatók le.

A szerkezettől és a prosztánsav-váz aliciklusos gyűrűjéhez kapcsolódó szubsztituensektől függően különböző típusú prosztaglandinok ismertek. Ezek további osztályozásának alapja: egyrészt az oldalláncban lévő telítetlen kötések száma, amelyet az adott prosztaglandin generikus típusa után írt számindexszel jelölünk [például prosztaglandin E_1 (PGE_1), prosztaglandin E_2 (PGE_2)]; másrészt az aliciklusos gyűrű szubsztituenseinek a konfigurációja, amelyet α -val vagy β -val jelölünk [például prosztaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)].

A találmány homoprosztaglandin-vegyületek, származékaik és analógjaik alkalmazására vonatkozik szemnyomás csökkentésének a céljára. A találmány értelmében alkalmazható



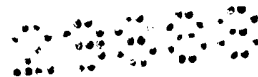
prostaglandin-származékok szerkezetét az (I) általános képlet szemlélteti, ahol a betűszimbólumok és kötésjelek jelentése a fentiekben meghatározott.

A fenti (I) képlet az F, D, E, A és B sorozatba tartozó prostaglandinok homo-származékaira vonatkozik. E vegyületek egy előnyös csoportját alkotják a (II) általános képletű vegyületek, ahol mind R_1 , mind R_2 jelentése -OH csoport; vagy $R_1 = O$ csoportot és R_2 -OH csoportot jelent; vagy R_1 -OH csoportot és $R_2 = O$ csoportot jelent; valamint e vegyületek észterei. Ez a definíció PGF_2 , PGE_2 és PGD_2 származékokra vonatkozik.

Különösen előnyös $PGF_{2\alpha}$ származékok a (III) általános képletű vegyületek, valamint azok 9- és/vagy 11- és/vagy 15-észterei.

Valamennyi fenti képletben, valamint az alább következő képletekben az 5-ös és 6-os szénatomok közötti (C-5), a 8-as és 12-es szénatomok közötti (C-8), a 10-es és 11-es szénatomok közötti (C-10), a 13-as és 14-es szénatomok közötti (C-13), valamint a 17-es és 18-as szénatomok közötti (C-17) szaggatott vonalak egy adott esetben fennálló második kémiai kötést jelentenek, s ezek a kettős kötések cisz- vagy transz-konfigurációjúak lehetnek. Két szénatom közötti két kihúzott vonal azt jelenti, hogy az adott kettős kötés konfigurációja specifikus (konkrétan megadott). A C-9, C-11 és C-15 helyzetben a vonalkás kötésjelek α -konfigurációt jelentenek. A β -konfigurációt fekete háromszöggel jelezzük.

A természetes eredetű $PGF_{2\alpha}$ sztereokémiája szerint a 9-es, 11-es és 15-ös szénatomokhoz kapcsolódó hidroxilcso-



portok α -konfigurációban vannak. A találmány szerinti alkalmazás szempontjából azonban figyelembe kell venni azokat a proszttaglandinszármazékokat is, amelyek 9-es, 11-es vagy 15-ös szubsztituensei β -konfigurációban kapcsolódnak. Amint fentebb már említettük, e leírásban szereplő valamennyi képletben a ciklopentángyűrűhöz tört kötésjellel kapcsolódó szubsztituensek α -konfigurációban, a fekete háromszöggel kapcsolódó szubsztituensek β -konfigurációban vannak. Így például a 9β -PGF vegyületek szerkezete azonos a PGF_{α} vegyületek szerkezetével, azzal a kivétellel, hogy az előbbieken a 9-es szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport β -konfigurációban van. Ugyanígy a 11-es és 15-ös szénatomhoz α -helyzetben kötődő hidroxilcsoportot vagy más szubsztituenst tört kötésjel jelöl; így tehát azokat a vegyületeket, amelyben a 15-ös szénatomhoz kapcsolódó hidroxilcsoport epi-konfigurációban van, 15β -jelöléssel látjuk el; ha a β -konfigurációt nem tüntetjük fel, akkor e konfigurációt α -nak vesszük.

A fenti képletekben a "telített vagy telítetlen, nemciklusos szénhidrogéncsoport" fogalmán 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen, előnyösen 1-től körülbelül 4-ig terjedő szénatomszámú szénhidrogéncsoportokat értünk; ilyen csoportok például a megfelelő lánchosszúságú alkil-, alkenil- és alkinilcsoportok, ezek közül előnyösek az alkilcsoportok, például a metil-, etil-, propil-, butil-, pentil- és hexilcsoport, valamint ezek izomer alakjai.

Az R_6 betűszimbólum gyűrűs komponenst is jelezhet, amelynek általános képlete $-(CH_2)_nR_7$ csoport, amelyben n



értéke 0-10, és R₇ jelentése körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy heteroaromás gyűrűs csoport. Az "alifás gyűrűs csoport" telített vagy telítetlen lehet, előnyösen például 3-7 szénatomos, telített gyűrűs csoport. R₇ helyén az aromás gyűrűs csoport előnyösen fenilcsoport; a heteroaromás gyűrűs csoportok heteroatomként előnyösen oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmaznak. Előnyösen n értéke 0-4.

Előnyösek az olyan PGF_{2α} származékok, ahol n értéke 1 vagy 2.

Különösen előnyösek azok a PGF_{2α} származékok, amelyekben mind R₄, mind R₅ hidrogénatomot jelent.

A találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői az 1a-homoprosztaglandin F_{2α}, valamint annak 9- és/vagy 11- és/vagy 15-észterei.

A találmány szerinti vegyületek egy általános szintézisét az 1) reakcióvázlaton szemléltetjük. Az egymást követő lépésekben a reaktánsok és reakciókörülmények az alábbiak:

- a) 3,4-dihidro-4H-pirán, piridínium-p-toluol-szulfonát (katalizátor), diklór-metán, 25 °C;
- b) diizobutil-alumínium-hidrid, diklór-metán, -78 °C, 2 óra;
- c) KN(SiMe₃)₂ (6 ekvivalens), Ph₃P⁺(CH₂)₅CO₂H.Br⁻ (3 ekvivalens), tetrahidrofurán, -78 °C-tól 25 °C-ig;
- d) diazometán, dietil-éter;
- e) metanol, piridínium-(p-toluol-szulfonát mint katalizátor), 5 °C;



f) lítium-hidroxid; tetrahidrofurán és víz, 25 °C.

Gyógyászati szempontból elfogadható az olyan só, amelynek hatása megegyezik az alapvegyület hatásával, nem idéz elő káros vagy nem kívánt hatást azon az egyénen, akinek adagoljuk, és azzal kapcsolatban amiért adagoljuk. Az ilyen sókat gyógyászati szempontból elfogadható kationokkal, például az alkálifémek vagy alkáliföldfémek kationjaival képezzük.

A gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy hatóanyagként legalább egy, találmány szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét a szemészeti gyakorlatban szokásos, szemészeti szempontból elfogadható vivőanyagokkal összekeverünk, és helyi, szemészeti használatra alkalmas adagolási egységekké alakítjuk. A folyékony gyógyászati készítményekben a hatóanyag terápiásan hatásos mennyisége általában körülbelül 0,0001 és körülbelül 5 tömeg/térf.%, előnyösen körülbelül 0,001 és körülbelül 1,0 tömeg/térf.% között van.

Szemészeti alkalmazás céljára előnyösen olyan oldatokat állítunk elő, amelyek vivőanyaga legnagyobb részét fiziológiás konyhasóoldat. Az ilyen szemészeti oldatok pH-értékét megfelelő pufferrendszer alkalmazásával 6,5 és 7,2 között kell tartani. A készítmények továbbá szokásos, gyógyászati szempontból elfogadható tartósító-, stabilizáló- és nedvesítőszereket tartalmazhatnak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben például (azonban korlátozás nélkül) tartósítószerekként előnyösen alkalmazhatók a benzalkónium-klorid, klór-butanol, timerozál,



fenil-higany(II)-acetát és a fenil-higany(II)-nitrát. Előnyösen alkalmazható nedvesítőszer például a Tween 80. A találmány szerinti természetes készítményekben különböző vivőanyagokat is előnyösen alkalmazhatunk, ilyenek például (azonban korlátozás nélkül): a poli-(vinil-alkohol), povidon, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz, a poloxamerek, (karboxi-metil)-cellulóz, (hidroxi-etil)-cellulóz és a tisztított víz.

A készítményekhez szükség szerint vagy célszerűen az ozmózisnyomás beállítására alkalmas szereket adhatunk, ilyenek például (azonban korlátozás nélkül): különféle sók, különösen a nátrium- vagy kálium-klorid, mannit, glicerin, valamint bármely más, természeti szempontból elfogadható, az ozmózisnyomás beállítására alkalmas szer.

A pH-érték beállítására különböző pufferanyagokat használhatunk olyan értékben, hogy az így kapott készítmény természeti szempontból elfogadható legyen. E követelménynek megfelelően például acetát-, citrát-, foszfát- vagy borát-pufferanyagokat alkalmazhatunk. Szükség esetén a pH beállítására savakat vagy bázisokat is használhatunk.

A találmány szerinti készítményekben természeti (szemgyógyászati) szempontból elfogadható antioxidánsként például (azonban korlátozás nélkül) nátrium-metabiszulfít, nátrium-tioszulfát, acetil-cisztein, butilezett hidroxianizol vagy butilezett hidroxitoluol alkalmazható.

A találmány szerinti készítményekhez más komponenseket is adhatunk; ilyenek például a kelátképzőszer. Ilyen szerként előnyösen dinátrium-edentátot használunk, azonban ehe-



lyett vagy ezzel együttesen más kelátképzőszerek is alkalmazhatók.

A készítmények a komponenseket általában a következő mennyiségekben tartalmazzák:

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség (tömeg/térf.%)</u>
Hatóanyag	körülbelül 0,001-5
Tartósítószer	0-0,10
Vivőanyag	0-40
Ozmózisnyomást szabályzó szer	1-10
Pufferanyag	0,01-10
pH-szabályzó szer, amennyi szükséges 4,5-7,5 pH beállításához	
Antioxidáns	szükség szerint
Nedvesítőszer	szükség szerint
Tisztított víz, amennyi szükséges 100 %-hoz	

A találmány szerinti hatóanyagok adott esetben szükséges adagja az adott hatóanyagtól és a kezelésre szoruló kóros állapottól függ; a megfelelő adagot az e szakterületen jártas szakember könnyen kiválaszthatja.

A találmány szerinti szemgyógyászati készítményeket célszerűen olyan kisserelési formában készítjük, amely meghatározott osztott mennyiségek kibocsátására alkalmas. Ilyen kisserelési forma például egy cseppentővel ellátott edény, amely a szemre adagolást megkönnyíti. A csepegtetésre alkalmazható tartóedényeket általában megfelelő közömbös (inert), nemtoxikus műanyagból készítjük; és általában körülbelül 0,5-15 ml oldatot tartalmaznak. Egy csomagolási egység egy vagy több adagolási egységet (dózisegységet) tar-



talmazhat.

Kiváltképpen a tartósítószer nem tartalmazó oldatokat gyakran szereljük ki újra nem zárható tartóedényekben, amelyek legfeljebb körülbelül 10, előnyösen legfeljebb körülbelül 5 adagolási egységet tartalmaznak, s ahol egy adagolási egység általában körülbelül 1-8 csepp, előnyösen körülbelül 1-3 csepp. Egy csepp térfogata általában körülbelül 20-35 μ l.

A találmányt az alábbi, nem korlátozó jellegű példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

1 α -Homoprosztaglandin F_{2 α} származék előállítása

(-)-6 β -(3S-hidroxi-okt-1-enil)-7 α -hidroxi-2-oxa-biciklo[3,3,0]oktán-3-on-ból (beszerzési helye: Chinoin Gyógyszervegyészeti Gyár, Magyarország) 1,48 g (5,5 mmol) mennyiségű anyagot és 1,5 ml (16,5 mmol) 4H-2,3-dihidropiránt 6 ml diklór-metánban (röviden: DKM) oldunk, és 70 mg (0,28 mmol) piridínium-(p-toluol-szulfonát)-ot adunk hozzá. Az oldatot 25 °C hőmérsékleten 16 órán át keverjük, majd az oldószeret és az illékony komponenseket vákuumban bepároljuk. A sűrű, olajszerű bepárlási maradékot gyorskromatográfiával szilikagélen tisztítjuk. Eluálószerként 20-30 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazva a kiinduló anyag tiszta di-(tetrahidropiránil-éter)-(di-THP-éter)-származékát 2,18 g (91 %) hozammal kapjuk, R_f-értéke 0,10 (kifejlesztőszerként 25 % etil-acetátot tartalmazó hexánt alkalmazunk).

196 mg (0,45 mmol) előző lépésben kapott di-THP-éter-származékot 1,5 ml DKM-ban oldva szárazjég-aceton fürdővel



-78 °C-ra hűtünk, és 0,90 ml 1,0 mólos (0,90 mmol) DKM-os diizobutil-alumínium-hidrid-oldatot csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet 2 órán át -78 °C hőmérsékleten keverjük, majd 0,5 ml metanolt csepegtetünk hozzá, utána a reakcióelegyet 10 %-os citromsavoldatba csepegtetjük, és az így kapott keveréket etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített kivonatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, utána konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. Így szintelen, olajszerű terméként 194 mg hozammal kapjuk a di-THP-laktol-származékot.

Lánggal szárított, argongázzal átöblített 10 ml-es gömb-lombikba 611 mg (1,34 mmol) (etoxi-karbonil)-pentil-trifenil-foszfónium-bromidot és 533 mg (2,67 mmol) kálium-(hexametil-diszilazid)-ot helyezünk, -78 °C-ra hűtjük, és 5 ml tetrahidrofuránt (röviden: THF) adagolunk a lombikba, majd a reakcióelegyet 25 °C-ra hagyjuk felmelegedni. Az így kapott vörös oldatot ismét -78 °C-ra hűtjük, és lassú ütemben hozzáadagoljuk az előző lépésben kapott di-THP-laktol-származék 2 ml THF-fel készült oldatát. Ezt követően a reakcióelegyet egy éjszaka alatt (16 órán át) szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd az oldószereket vákuumban lepároljuk. A maradékot etil-acetátban felvesszük, előbb vízzel, majd konyhasóoldattal mossuk, és bepároljuk. A maradékot metanolban oldjuk, és addig adagolunk hozzá éteres diazo-metán-oldatot, amíg sárga színe maradandóvá nem válik. Ekkor néhány csepp ecetsavat adunk hozzá, és az oldatot ismét bepároljuk. A maradékként kapott nyers terméket előbb 50 °C hőmérsékleten piridínium-(p-toluol-szulfonát) metanolos oldatával ke-

zeljük (a THP-éterek eltávolítása céljából), majd az így kapott etil-észtert lítium-hidroxid 0,5 mólos THF-fel készült oldatával elszappanosítva jutunk az 1a-homo-PGF_{2α}-származékhoz. E terméket preparatív VRK segítségével tisztítjuk (az elválasztást szilikagéllapokon végezzük, kifejlesztő-szerként ecetsav, metanol és DKM 1:10:89 arányú elegyét alkalmazzuk), az így kapott termék hozama 53,2 mg, R_f-értéke 0,2-0,3.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,52 (2H, ABX, J_{AB} = 15,3, J_{AX} = 6,3, J_{BX} = 8 Hz), 5,39 (2H, komplex AB), 4,18 (1H, t, J=4 Hz), 4,08 (1H, q, J=6,5 Hz), 3,95 (1H, m), 1,9-2,4 (13H, m), 2,34 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,2-1,8 (10H, m), 0,88 (3H, t, J=6,5 Hz);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 178,35, 135,46, 133,21, 130,42, 128,66, 73,27, 72,60, 55,38, 49,89, 42,56, 36,84, 33,60, 31,55, 29,27, 28,64, 26,49, 25,25, 25,02, 24,05, 22,41, 13,80;

Tömegszínekép (kémiai ionizációval): m/z 598,6 (M⁺, 1,6 %), 508 (12), 437 (18), 347 (10), 321 (11), 217 (13), 191 (39), 173 (18), 147 (19), 129 (13), 75 (17), 73 (100);

Nagy feloldású tömegszínekép a C₃₁H₆₂O₅Si₃ összegképlet alapján számított érték: 598,3903; a talált érték 598,3904.

2. példa

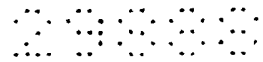
A szemem belüli nyomást (szemnyomást) csökkentő hatás vizsgálata

A vizsgálandó vegyületek különböző kísérleti mennyiségeiből 0,1 % poliszorbátot (Tween 80) és 10 mmol/l TRIS-t

tartalmazó szemészeti (szemgyógyászati) készítményt állítottunk elő. Minden egyes kísérleti állat egyik szemébe a szem felületére 25 μ l térfogatú hatóanyagkészítményt cseppentettünk, a másik szembe kontrollként 25 μ l vivőanyagot juttattunk. A szem belüli nyomást közvetlenül a hatóanyag adagolása előtt, majd utána, meghatározott időközökben applanációs pneumotonometriával határoztuk meg. E vizsgálatainkban Új-Zéland albino fajjal keresztezett holland nyulakat alkalmaztunk.

A szem felületén jelentkező hiperémiát megfigyeléssel értékeltük a hatóanyag adagolása után meghatározott időközökben, és csupán fellépését vagy hiányát jeleztük.

Eredményeinket az I. táblázatban összegeztük.



I. táblázat

Prosztanoid Dózis % A szemnyomásra kifejtett hatás (Hgmm-ben) az adagolás utáni, meghatározott időpontokban (óra)

		0	1	2	3	4	6
homo-PGF _{2α}	0,01	-	-6,1**	-6,2**	-5,3**	-0,1	-0,4
homo-PGF _{2α}	0,1	-	-2,9	-4,1**	-4,1**	-3,5**	-0,25
homo-PGF _{2α}	1,0	-	+0,2	-2,1	-4,1	-8,3**	-6,7**

Prosztanoid Dózis % Szemfelületi hiperémiát mutató állatok %-a

		0	1	2	3	4	6
homo-PGF _{2α}	0,01	-	0	0	0	0	0
homo-PGF _{2α}	0,1	-	100	87,5	87,5	67,5	12,5
homo-PGF _{2α}	1,0	-	100	100	100	100	100

Jelölések: * p < 0,05

** p < 0,01

Állatszám: 8

A fenti leírásban konkrét módszereket és készítményeket írtunk le részletesen, amelyek a találmány gyakorlati megvalósítása céljából felhasználhatók, és az általunk vélt legjobb kiviteli formát képviselik. A szakmai gyakorlattal rendelkező egyén számára azonban nyilvánvaló, hogy analóg módon további, a kívánt farmakológiai sajátságokkal rendelkező vegyületek állíthatók elő; másrészt a leírt vegyületek más kiinduló anyagokból, eltérő kémiai reakciók útján is megkapha-

tók. Ugyanígy különböző gyógyászati készítmények állíthatók elő, és lényegében hasonló eredményekkel alkalmazhatók.

Ennek következtében, jóllehet a fenti leírást részletesen fogalmazzuk, az nem fogható fel az oltalmi kör korlátozásának; a találmány terjedelmét csupán az alább következő igénypontok törvényen alapuló értelmezése szabja meg.



Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás szemén belüli magas nyomás (magas szemnyomás) kezelésére, azzal jellemezve, hogy a szemre egy (I) általános képletű vegyületnek - ahol
 - a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;
 - a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;
 - a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;
 - a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;
- R jelentése hidrogénatom vagy valamely gyógyászati szempontból elfogadható kation; vagy 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemicikus szénhidrogéncsoport;
- X jelentése $-C(R_4R_5)-$ általános képletű csoport,
- n értéke 1, 2 vagy 3;
- R_1 és R_2 közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoport, míg a másik -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoportot jelent; vagy R_1 jelentése =O csoport, és R_2 hidrogénatomot jelent;
- R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy telített vagy telítetlen, 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, nemicikus szénhidrogéncsoport;
- R_6 jelentése 1-től körülbelül 20-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemicikus szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_mR_7$ általános képletű csoport, amelyben m értéke 0-10, és R_7 jelentése körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy hete-



roaromás gyűrűs csoport -

vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának szemén belüli magas nyomás kezelésére elegendő mennyiségét adagoljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy (I) általános képletű vegyületként természetes eredetű proszttaglandin D, E vagy F sorozatú proszttaglandin-származékot adagolunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (II) általános képletű proszttaglandin-származékot adagolunk, ahol mind R_1 , mind R_2 -OH csoportot jelent; vagy R_1 jelentése -OH csoport, míg R_2 =O csoportot jelent; és a többi betűszimbólumok és kötésjelek jelentése az 1. igénypont szerinti.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (III) általános képletű $PGF_{2\alpha}$ származékot adagolunk, amelyben n értéke 1 vagy 2, és R, valamint X jelentése az 1. igénypont szerinti.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (III) általános képletű $PGF_{2\alpha}$ származékot adagolunk, amelyben n értéke 1 vagy 2, és R, valamint X jelentése az 1. igénypont szerinti.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy olyan (III) általános képletű $PGF_{2\alpha}$ származékot adagolunk, amelyben mind R_4 , mind R_5 hidrogénatomot jelent.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy egy (IV) általános képletű 1 α -homoproszttaglandin $F_{2\alpha}$ -származékot adagolunk, amelyben R jelentése az 1. igénypont szerinti.



8. A szemén belüli magas nyomást (magas szemnyomást) csökkentő hatású gyógyászati készítmény, **azzal jellemezve**, hogy egy (I) általános képletű vegyületnek - ahol

- a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;
- a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;
- a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;
- a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;

R jelentése hidrogénatom vagy valamely gyógyászati szempontból elfogadható kation; vagy 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemiciklusos szénhidrogéncsoport;

X jelentése $-C(R_4R_5)-$ általános képletű csoport,

n értéke 1, 2 vagy 3;

R₁ és R₂ közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoport, míg a másik -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoportot jelent; vagy R₁ jelentése =O csoport, és R₂ hidrogénatomot jelent;

R₄ és R₅ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy telített vagy telítetlen, 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, nemiciklusos szénhidrogéncsoport;

R₆ jelentése 1-től körülbelül 20-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemiciklusos szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_mR_7$ általános képletű csoport, amelyben m értéke 0-10, és R₇ jelentése körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy heteroaromás gyűrűs csoport -

vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának terápiásan

hatásos mennyiségét a gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve tartalmazza.

9. A szemén belüli nyomást (szemnyomást) csökkentő hatású szemészeti (szemgyógyászati) oldatkészítmény, **azzai jellemezve**, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületnek - ahol

a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;

a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;

a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;

a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;

R jelentése hidrogénatom vagy valamely gyógyászati szempontból elfogadható kation; vagy 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemiciklusos szénhidrogéncsoport;

X jelentése $-C(R_4R_5)-$ általános képletű csoport,

n értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 és R_2 közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoport, míg a másik -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoportot jelent; vagy R_1 jelentése =O csoport, és R_2 hidrogénatomot jelent;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy telített vagy telítetlen, 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, nemiciklusos szénhidrogéncsoport;

R_6 jelentése 1-től körülbelül 20-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemiciklusos szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_mR_7$ általános képletű csoport,

amelyben m értéke 0-10, és R_7 jelentése körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy heteroaromás gyűrűs csoport -

vagy gyógyászati szempontból elfogadható sójának terápiásan hatásos mennyiségét nemtoxikus, szemészeti szempontból elfogadható, folyékony vivőanyaggal összekeverve tartalmazza.

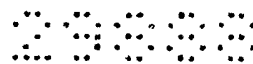
10. A 9. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy legalább egy, szemészeti szempontból elfogadható tartósítószer, pufferrendszert, antioxidánst és kelátképzőszert tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként természetes eredetű D, E vagy F sorozatú prosztoglandin-származékot tartalmaz.

12. A 11. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (II) általános képletű prosztoglandin-származékot - ahol a (II) képletben mind R_1 , mind R_2 jelentése -OH csoport; vagy $R_1 = O$ csoportot, míg R_2 -OH csoportot jelent, vagy R_1 -OH csoportot, míg $R_2 = O$ csoportot jelent; és a többi betűszimbólum és kötésjel jelentése a 9. igénypont szerinti - vagy ezeknek a vegyületeknek az $-O(CO)R_6$ általános képletű csoporttal alkotott észtereit tartalmazza.

13. A 12. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (III) általános képletű $PGF_{2\alpha}$ származékot tartalmaz, ahol a (III) képletben a betűszimbólumok és kötésjelek jelentése a 9. igénypont szerinti.

14. A 13. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény,



azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (III) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben n értéke 1 vagy 2, és R , valamint X jelentése a 9. igénypont szerinti.

15. A 14. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (III) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben n értéke 1 vagy 2, és R , valamint X jelentése a 9. igénypont szerinti.

16. A 15. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként olyan (III) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben mind R_4 , mind R_5 hidrogénatomot jelent.

17. Gyógyászati termék, azzal jellemezve, hogy tartalmának meghatározott, osztott mennyiségben történő kibocsátására alkalmas tartóedényből és az edényben elhelyezett 9. igénypont szerinti szemészeti oldatkészítményből áll.

18. (I) általános képletű homoprosztaglandin-származékok és gyógyászati szempontból elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy

a hullámos kötésjel α - vagy β -konfigurációt jelent;

a vonalkás kötésjel α -konfigurációt jelent;

a fekete háromszög β -konfigurációt jelent;

a szaggatott vonal egyszerű vagy kettős kötést jelent, amely cisz- vagy transz-konfigurációjú lehet;

R jelentése hidrogénatom vagy valamely gyógyászati szempontból elfogadható kation; vagy 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemciklusos szénhidrogéncsoport;

X jelentése $-C(R_4R_5)-$ általános képletű csoport,

n értéke 1, 2 vagy 3;

R_1 és R_2 közül az egyiknek a jelentése =O, -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoport, míg a másik -OH vagy $-O(CO)R_6$ általános képletű csoportot jelent; vagy R_1 jelentése =O csoport, és R_2 hidrogénatomot jelent;

R_4 és R_5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom; vagy telített vagy telítetlen, 1-től körülbelül 6-ig terjedő szénatomszámú, nemiciklusos szénhidrogéncsoport;

R_6 jelentése 1-től körülbelül 20-ig terjedő szénatomszámú, telített vagy telítetlen, nemiciklusos szénhidrogéncsoport; vagy $-(CH_2)_mR_7$ általános képletű csoport, amelyben m értéke 0-10, és R_7 jelentése körülbelül 3-7 szénatomos alifás gyűrűs csoport, vagy aromás vagy heteroaromás gyűrűs csoport.

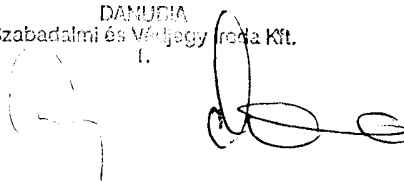
19. A 18. igénypont szerinti (I) általános képletű homoprosztoglandin-származékok, valamint gyógyászati szempontból elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy mind R_1 , mind R_2 -OH csoportot jelent, az 5- és 6-helyzetű szénatomok, valamint a 13- és 14-helyzetű szénatomok közötti szaggatott vonal kettős kötést jelent, és a többi szaggatott vonal egyszerű kötést jelent, valamint n értéke 1 vagy 2, akkor R jelentése a hidrogénatomtól eltérő.

20. Eljárás szemén belüli magas nyomást csökkentő hatású gyógyászati készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyület - ahol R , R_1 , R_2 , R_3 , X , n , valamint a kötésjelek jelentése az 1. igénypont szerinti szerinti - vagy annak gyógyászati szempontból elfogadható sója terápiásan hatásos mennyiségét a

gyógyszerkészítésben szokásos hígító-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



2 lap rüpa

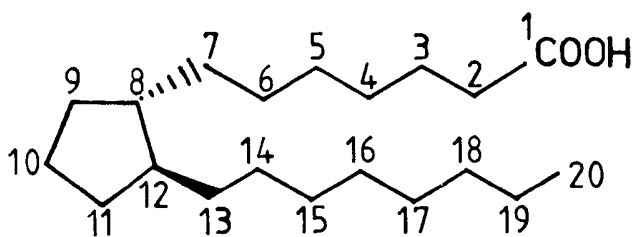
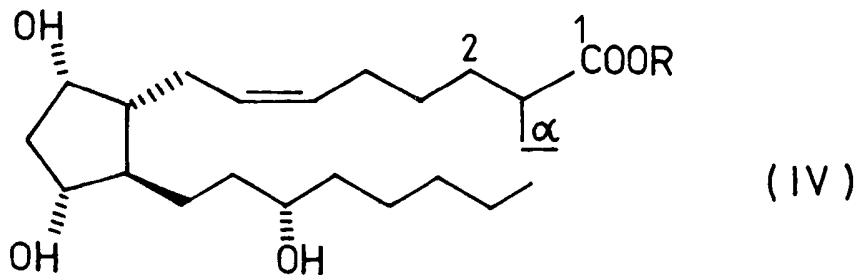
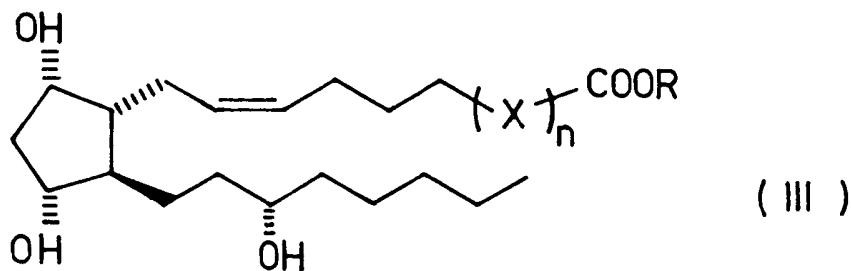
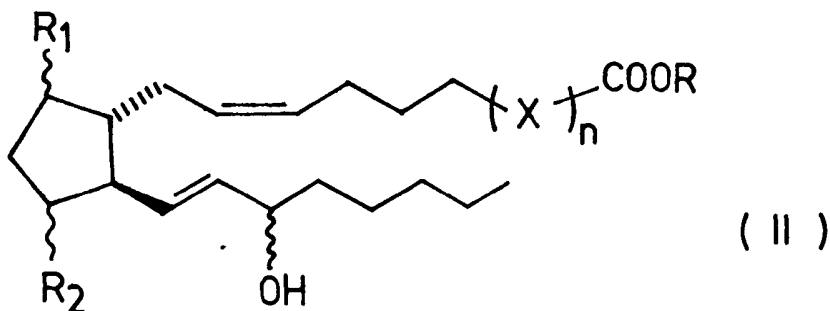
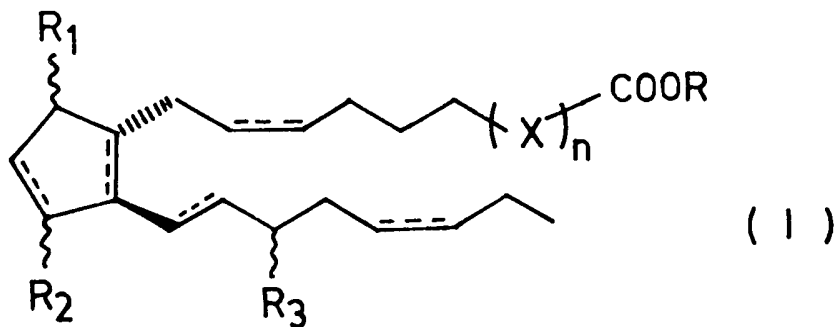
Szilvánt

Készítési példák

64305

P9301364

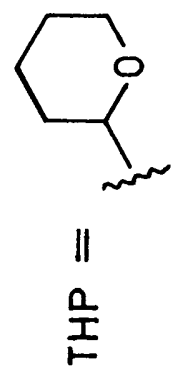
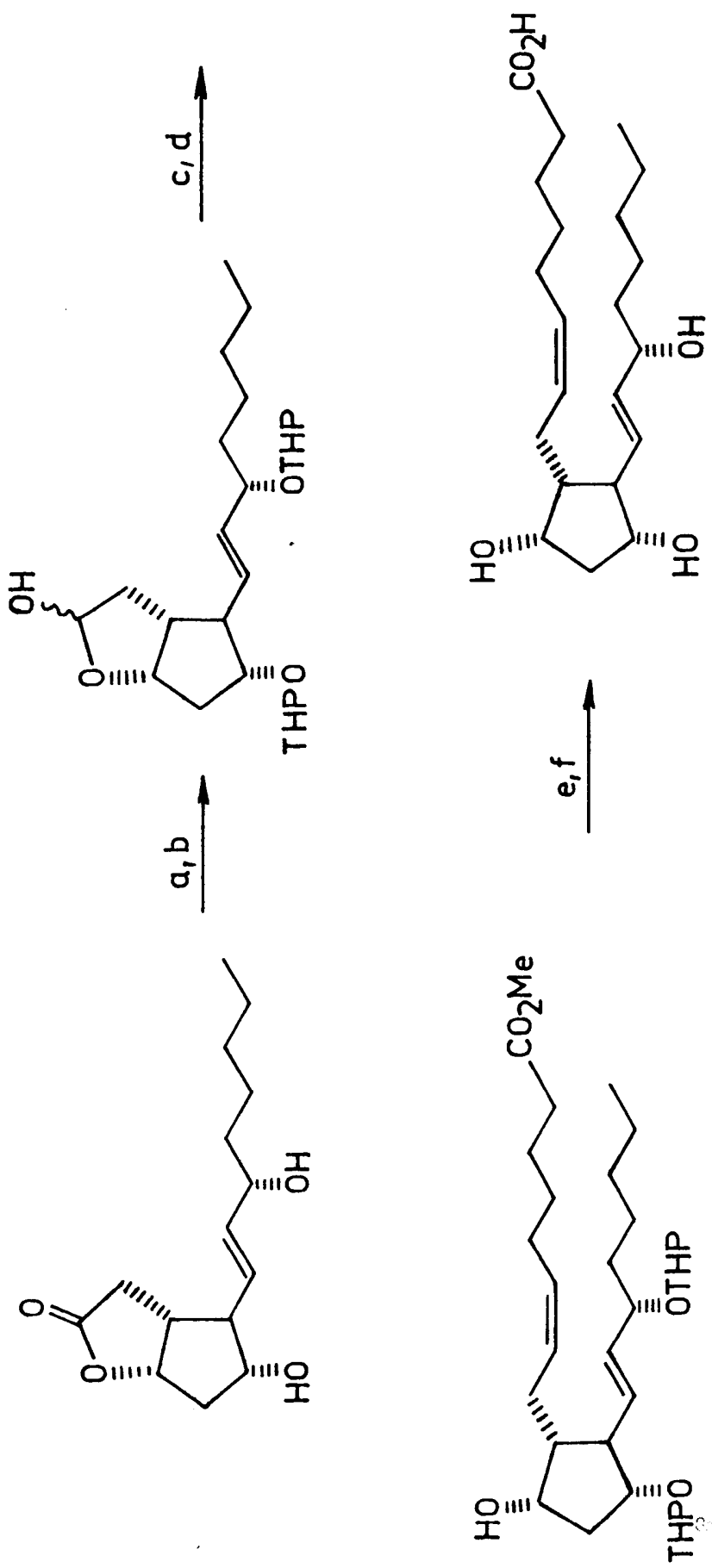
2/1



Magyar Szabványügyi Bizottság

Handwritten signature and the word 'low' with an arrow pointing to the right.

1. reakcióvázlat



DANIÉLYA
 10/20/2017
 10/20/2017
 10/20/2017