

1364/92

36957

56.106/BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

60919

K I V O N A T

Eljárás bafilomicin makrolidokat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

AKTIENBOLAGET ASTRA, SÖDERTÄLJE, SVÉDORSZÁG

A bejelentés napja: 1990. ^{10.}október 22.

Elsőbbsége: 1989. ^{10.}október 24. (8903529-9) Svédország:

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE90/00684

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/06296

A találmány tárgyát olyan gyógyszerkészítmények és az előállításukra szolgáló eljárások képezik, melyek előnyösen alkalmazhatók fokozott mértékű csontreszorpcióval járó megbetegedések, osteoporosis, Paget-kór, primer és szekunder hiperparatireózis, oszteoklaszt-aktiváló faktorokat termelő tumorsejteket tartalmazó rosszindulatú daganatok, csontpusztulással járó fogágybetegségek, illetve különböző protézisek és implantátumok okozta csontpusztulás kezelésére alkalmasak. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagként előnyösen bafilomicin A₁-et vagy bafilomicin C₁-et tartalmazzanak terápiásan hatékony mennyiségben valamilyen gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyaggal kombinálva.



1364/92

56.106/BE

56.106/BE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Daiszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

H
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NS205 A61K 31/365

60019

Eljárás bafilomicin makrolidokat tartalmazó gyógyszerkészít-
mények előállítására

AKTIEBOLAGET ASTRA, SÖDERTÄLJE, SVÉDORSZÁG

Feltalálók: HERSLÖF Margareta, MÖLNDAL,

WALLMARK Björn, MÖLNLYCKE,

SVÉDORSZÁG és

VÄÄNÄNEN Kalervo, OULU, FINNORSZÁG

A bejelentés napja: 1990. ^{10.}~~október~~ 22.

Elsőbbsége: 1989. ^{10.}~~október~~ 24. (8903529-9) SVÉDORSZÁG

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE90/00684

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/06296

A találmány tárgya eljárás számos olyan csontbetegség - elsősorban osteoporosis - kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, amelyekre jellemző a csontállomány csökkenése.

Számos, a csontrendszeret érintő megbetegedésben felbukkan az egészséges emberekre jellemző olyan egyensúlyi állapot, melynek egyik tényezője az oszteoblasztok - azaz a szervezetben a csontképződésért felelős sejtek - számával és aktivitásával magyarázható csontképződés, másik faktora pedig az oszteoklasztok - azaz a csont felszívódásával és a csontszövet pusztulásával kapcsolatos sejtek - számával és aktivitásával áll összefüggésben. Jelenleg az ilyen betegségek egyikének esetében sem ismerünk megfelelő kezelésmódot - ide sorolható az osteoporosis, a Paget-kór, a hiperparatireózis és az ezzel összefüggő rendellenességek, valamint számos olyan daganatos betegség, melyben a tumorsejtek oszteoklaszt-aktiváló faktorokat termelnek, és ezáltal hiperkalcémiát okoznak.

Világszerte az osteoporosis és a tumorokhoz társuló hiperkalcémia kezelése tűnik a legsürgősebb problémának. Bizonyos területeken - például Angliában és Európa egyes részein - a Paget-kór is igen gyakran előforduló csontbetegség.

Osteoporosisban a csontképződés és a csontfelszívódás (rezorpció) egyaránt zavart szenved, miáltal csökken a csontállomány mennyisége. Az osteoporosis elsősorban az idősebbeket érinti, de egyéb betegcsoportoknál is előfordul, például nőknél, a menopauzát követően - amikor is az ösztrogén hiánya tűnik a legjelentősebb kóroki tényezőnek -, valamint tartósan

fekvő, nem mozgó betegeknel. Jelenleg még nem sikerült a betegség kialakulásának mechanizmusát pontosan felderíteni, és megtalálni az osteoporosist elsődlegesen okozó tényezőt. Az osteoporosisban szenvedő nők körülbelül 25 %-a azonban az úgynevezett gyors csontvesztők csoportjába tartozik, és legalábbis ezen betegek esetében valószínűleg fokozott a csontrezorpció sebessége. Landry és Fleisch immobilizáció-okozta osteoporosisban kimutatta, hogy emelkedett a csontrezorpció sebessége [Landry. M. and Fleisch. H.: "The influence of immobilization on bone formation as evaluated the incorporation of tetracyclines" - "Az immobilizáció hatása a csontképződésre, a tetraciklinek beépülésével vizsgálva" - J. Bone Joint Surg., 46B, 764 (1964)].

Az osteoporosis klinikai tünetei közé tartoznak a törések - elsősorban a combnyaktörés - valamint a csigolya- és a proximális radius-(orsócsont-) törés és az említett törések szövődményei.

Finnországban a becslések szerint az összes sebészeti kórházi ágyaknak körülbelül a 10 %-át olyan betegek foglalják el, akik osteoporosissal összefüggő törések miatt állnak kezelés alatt [Lüthje. P.: Reisiluunkaulan ja trokantterin mur-tumapotilaiden hoito ja ennuste sekä hiodon kustannukset. Disszertáció. Helsinki. 1983].

Az osteoporosis jelenlegi kezelési módszerei közé az alábbiak tartoznak: testmozgás, ösztrogén-adagolás - elsősorban nőknek, a menopauzát követő időszakban - valamint kalcium

és kalciumot tartalmazó élelmiszerek - például tej - fogyasztása. A kalcitonint - a kalciumanyagcserében szerepet játszó hormont - szintén felhasználják az osteoporosis kezelése során. A fenti kezelési módszerek egyike sem jár azonban azzal az eredménnyel, hogy növekedne a csontállomány az osteoporosisos betegeknél.

Számos rosszindulatú daganat esetében figyelhető meg hiperkalcémia a fokozott osteoklaszt-aktivitás következtében. Ez a komplikáció gyakran észlelhető például emlőrák vagy prosztatarák esetében, melyek a leggyakoribb rosszindulatú daganatok közé tartoznak. A hiperkalcémia létrejöttében szisztémás és helyi tényezők egyaránt szerepet játszanak. Bizonyos rosszindulatú sejtekről tudjuk, hogy olyan anyagokat termelnek, melyek fokozzák a csontrezorpciót [Sato, K., Fujii, Y., Kachivehi, T., Kasono, K., Shizume, K.: "Production of interleukin 1 alpha (IL-1 α)-like activity and colony stimulating activity by clonal squamous cell carcinomas derived from patients with hypercalcemia and leucocytosis" In: "Calcium Regulation and Bone Metabolism", Vol. 9 (Eds. D.V. Cohn, T.J. Martin, P.J. Meunier), 1986].

Malignus hiperkalcémia esetén kalcitonin és difoszfonát-kezelést alkalmaznak.

A Paget-kór (vagy osteitis deformans) ismeretlen eredetű csontbetegség, melynek jellemzője a fokozott mértékű csontrezorpció és a csontszerkezet átalakulása, aminek következtében gyakran jön létre csonttörés is. Az ilyen betegeknél a fájdalom jelenti a legfőbb terápiás indikációt. A Paget-kórban

szenvedő egyéneknél jelentősen fokozódik az oszteoklasztok okozta helyi csontpusztulás. A skandináv országokban igen alacsony az osteitis deformans előfordulási gyakorisága. Angliában a becslések szerint a népesség 3-4 %-át érintheti, a kóronctani vizsgálatok alapján Anderson's Textbook of Pathology, 1986 . Igen ritkán fordul elő 40 évesnél fiatalabb egyéneknél. A Paget-kórban szenvedő betegek kezelése során is alkalmazzák a kalcitonin- és a difoszfónát-adagolást.

Egyéb olyan betegségek is vannak, melyek kezelése során hatékonyan alkalmazhatók lehetnek az oszteoklaszt-aktivitást antagonizáló szerek, például a fogágybetegség (parodontosis) és a különféle protézisek, illetve implantátumok okozta csontpusztulás esetén.

A találmány egyik célja abban áll, hogy olyan vegyületeket biztosítson, melyek - az oszteoblaszt- és az oszteoklaszt-aktivitás közötti egyensúly befolyásolása révén - hatékonyan alkalmazhatók a fent ismertetett, csontpusztulással járó betegségek megelőzésében és kezelésében. Úgy véljük, hogy ezen vegyületek használata végülis a csontállomány növekedését eredményezi.

A bafilomicinek és a rokon 16-tagú dién-makrolid-származékok jól ismertek a szakterületen, például az EP-A2-0120392 számú európai szabadalmi bejelentésből, valamint az alábbi közleményekből: G. Werner et al., J. Antibiotics 37, 110 (1984); A. Kretschmer et al., Agric. Biol. Chem., 49, 2509 (1985); O.D. Hensens et al., J. Amer. Chem. Soc., 105, 3672 (1983); E.J. Corey et al., Tetr. Lett., 25, 4325 (1984);

M. Meyer et al., Helv. Chim. Acta 68, 83 (1985); M.A. Goetz et al., J. Antibiotics 38, 161 (1985); J.H. Wilton et al., J. Antibiotics 38, 1449 (1985); H. Seto et al., J. Antibiotics 37, 610 (1984).

A találmány értelmében megállapítottuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek - azaz a Bafilomicin-vegyületek, a Higrolidin-vegyületek, a fentiekkel rokon vegyületek - valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik hatékonyan gátolják a bazális és stimulált csontrezorpciót és előnyösen alkalmazhatók gyógyszerként olyan megbetegedések kezelése során, melyek csontvesztéssel és fokozott csontrezorpcióval járnak, amilyen például az osteoporosis, a Paget-kór, a hiperparatireózis - mind a primer, mindpedig a szekunder formája -, az olyan rosszindulatú daganatok, amelyekben a tumorsejtek oszteoklaszt-aktiváló faktorokat termelnek, és ezáltal hiperkalcémiát okoznak, továbbá az immobilizáció-okozta osteoporosis, a fogágybetegség (parodontosis), valamint a különböző protézisek és implantátumok okozta csontpusztulás.

A találmány szerinti készítmények hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületeket, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóikat tartalmazzák, ahol

1. R^1 metoxicsoport;
- R^2 hidrogénatom;
- R^4 hidrogénatom;
- R^3 (a) általános képletű csoport vagy (b) vagy (c) képletű csoport, ahol
- R^5 hidrogénatom, acetyl-, malono- csoport vagy (d)

képletű csoport; és

R^6 hidrogénatom vagy metilcsoport; vagy

R^5 metilcsoport, (e) vagy (f) képletű csoport; és

R^6 hidrogénatom;

2. R^1 metoxicssoport;

R^2 acetylcssoport;

R^4 hidrogénatom;

R^3 (a) általános képletű csoport, ahol

R^5 acetylcssoport; és

R^6 hidrogénatom vagy metilcsoport;

3. R^1 metilcsoport;

R^2 hidrogénatom;

R^4 hidrogénatom;

R^3 (g) általános képletű vagy (c) képletű csoport, ahol

R^8 hidrogénatom, maleino-csoport, (h) képletű csoport
vagy maleinamoil-csoport.

4. R^1 metoxicssoport;

R^2 acetylcssoport;

R^4 acetylcssoport; és

R^3 (i) képletű csoport.

Az (I) általános képlet sajátos módon azokra a sztereo-izomerekre utal, melyeket a fentiekkel kapcsolatos szakirodalom ismertet.

Ily módon tehát az (I) általános képletű vegyületek az alábbiakat jelentik: bafilomicin A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , C_1 , C_2 és D a Werner és munkatársai (1984) által használt nomenklaturának megfelelően (l. fent), valamint higrolidin, higrolidin-amid, defumaril-higrolidin és oxo-higrolidin a Seto és munkatársai (1984) és Kretschmer és munkatársai (1985) által használt nomenklaturának megfelelően (l. fent).

Előnyös találmány szerinti vegyületek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 metoxicsoport, R^2 és R^4 hidrogénatomok, és R^3 (a) általános képletű csoport, R^5 és R^6 pedig a fent leírtaknak megfelelő csoport. Még előnyösebbek azok a vegyületek, amelyekben R^5 hidrogénatom, maleino-csoport vagy (d) képletű csoport, R^6 pedig a fentieknek megfelelő csoport. Még előnyösebbek azok a találmány szerinti vegyületek, melyekben R^5 hidrogénatom vagy maleino-csoport, és R^6 a fentieknek megfelelő csoport. Különösen előnyösekké tekinthetők azok a találmány szerinti vegyületek, melyekben R^5 és R^6 egyaránt hidrogénatom (például a bafilomicin A_1), valamint azon vegyületek, melyekben R^5 maleino-csoport, és R^6 hidrogénatom (bafilomicin C_1).

A fentieknek megfelelően a találmány tárgya tehát:

- eljárás a fent említett betegségek mindegyikének megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, miáltal lehetővé válik, hogy a kezelésre szoruló egyénnek az (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk, tetszés szerint valamilyen, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal kombinálva;

- gyógyszerkészítmény a fent említett betegségek mindegyikének megelőzésére és kezelésére, mely aktiv hatóanyagként az (I) általános képletű vegyületet tartalmazza;
- az (I) képletű vegyület felhasználása olyan gyógyszerkészítmények előállításánál, mely alkalmas a fent említett betegségek mindegyikének megelőzésére és kezelésére;
- eljárás csonttörések gyógyulási folyamatának meggyorsítására oly módon, hogy a kezelésre szoruló egyénnek az (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét adagoljuk.

A csontrezorpcióra gyakorolt gátló hatás vizsgálata érdekében egy in vitro modellt, az egér koponyatető-explantátum modellt használtuk [lásd Reynolds, J.J. Organ cultures of bone: Studies on the physiology and pathology of bone resorption. In: Organ culture in biomedical research (Bull M. and Monnichendam M.A. eds). Cambridge University Press, 355-366, (1976)]. E modell segítségével mérhetők a találmány szerinti vegyületek hatásai a bazális és a mellékpajzsmirigyhormonnal (PTH-val, azaz paratiroidea-hormonnal) indukált csontrezorpcióra.

Vizsgálataink során azt az (I) általános képletű vegyületet teszteltük, amelyben R^1 metoxicsoport, R^2 hidrogénatom, R^4 hidrogénatom, R^3 (a) képletű csoport, amelyben R^5 hidrogénatom és R^6 hidrogénatom, azaz a bafilomicin A_1 -et. Amint azt az 1. táblázatból láthatjuk, a vegyület szignifikánsan gátolja a PTH által kiváltott csontrezorpciót.

1. Táblázat

A bafilomicin A_1 hatása a mellékpajzsmirigyhormonnal kiváltott csontrezorpcióra in vitro körülmények között.

	$^{45}\text{Ca}^{2+}$ %-os leadás
Kontroll (=bazális)	$5,4 \pm 0,35$
PTH	$30 \pm 4,3$
PTH + 10^{-10} mol/l bafilomicin A	$27 \pm 5,0$
PTH + 10^{-9} mol/l bafilomicin A	$18 \pm 2,2$
PTH + 10^{-8} mol/l bafilomicin A	$6,3 \pm 0,41$
PTH + 10^{-7} mol/l bafilomicin A	$3,5 \pm 0,52$

PTH=paratiroid hormon (mellékpajzsmirigy-hormon); alkalmazott koncentrációja 10^{-8} mol/l. Az eredmények minden csoportban 5 fél koponyatető vizsgálatával nyert átlagértékeket $\pm$ szórást jelentenek. A koponyatető-csontokat PTH-val és bafilomicin A_1 -gyel 72 órán keresztül tenyésztettük. A becsült IC_{50} értéket 10^{-9} mol/l-nek vettük (IC_{50} = az a hatóanyag-koncentráció, mely a válaszreakció 50 %-os gátlását eredményezi).

Az (I) általános képletű vegyületek klinikai felhasználás céljából perorális, rektális, parenterális vagy egyéb módon adagolható gyógyszerkészítményekké alakíthatók. A gyógyszerkészítményben az (I) általános képletű vegyület valamilyen gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyaggal kombinált formában található. A vivőanyag lehet szilárd, félig szilárd vagy folyékony oldószer, illetve alkalmazható kapszula formájában is. Ezek a gyógyszerkészítmények a találmány további tárgyát

képviselik. Az aktív hatóanyag mennyisége általában a készítmény össztömegének 0,1 - 95 tömeg %-nyi mennyiségét teszi ki; a parenterálisan adagolható készítményeknél 0,2-20 tömeg %-ot, a perorálisan alkalmazhatóaknál pedig előnyösen 1-50 tömeg %-ot.

Az aktív hatóanyag jellegzetes (előnyös) napi dózisa széles tartományban változik, és számos tényezőtől függ, például az illető egyén szükségletétől, az adagolás módjától és a betegség típusától. A perorális és parenterális dózisok általában az aktív hatóanyag 0,1-500 mg-ja közötti tartományban vannak.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás osteoporosis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, mely terápiás módszer alkalmazása során az ilyenfajta kezelésre szoruló betegeknek az (I) általános képletű vegyület vagy valamely gyógyszerészetiileg elfogadható sója terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk adott esetben valamilyen gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyaggal együtt, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyületben

- a) R^1 metoxicsoport;
 R^2 hidrogénatom;
 R^4 hidrogénatom;
 R^3 (a) általános képletű vagy (b) vagy (c) képletű csoport, ahol
 R^5 hidrogénatom, acetyl csoport, maleino-csoport vagy (d) képletű csoport; és
 R^6 hidrogénatom vagy metil csoport; vagy
 R^5 metil csoport, (e) vagy (f) képletű csoport; és
 R^6 hidrogénatom;
- b) R^1 metoxicsoport;
 R^2 acetyl csoport;
 R^4 hidrogénatom;
 R^3 (a) általános képletű csoport, ahol
 R^5 acetyl csoport; és
 R^6 hidrogénatom vagy metil csoport;

- c) R^1 metilcsoport;
 R^2 hidrogénatom;
 R^4 hidrogénatom;
 R^3 (g) általános képletű vagy (c) képletű csoport, ahol
 R^8 hidrogénatom, maleino-csoport, (h) képletű csoport
vagy maleinamoil-csoport; vagy
- d) R^1 metoxics csoport;
 R^2 acetyl csoport;
 R^4 acetyl csoport; és
 R^3 (i) képletű csoport.

2. Eljárás olyan gyógyszerkészítmény előállítására, mely Paget-kórban szenvedő egyén kezelésére alkalmazható, és pedig oly módon, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló betegnek egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk, adott esetben valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

3. Eljárás primer és szekunder hiperparatireózis (mellékpajzsmirigy-túlműködés) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló betegnek egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk adott esetben valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

4. Eljárás olyan rosszindulatú daganatok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, melyben a tumorsejtek oszteoklaszt-aktiváló faktorokat termelnek, azzal jellemezve, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló betegnek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk adott esetben valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

5. Eljárás fogágybetegségek (parodontosis) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló betegnek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk adott esetben valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

6. Eljárás különböző protézisek, és implantátumok okozta csontpusztulás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló betegnek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk adott esetben valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyaggal együtt.

7. Eljárás fokozott mértékű csontrezorpcióval összefüggő megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló betegnek az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk adott

esetben valamilyen gyógyszerészetiileg elfogadható vivőanyag-gal együtt.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag a bafilomicin A.

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aktív hatóanyag a bafilomicin C.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása osteoporosis kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítása során.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása Paget-kór kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítása során.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása primer és szekunder hiperparatireózis (mellékpajzsmirigy-túlműködés) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítása során.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása olyan rosszindulatú betegségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítása során, melyben a tumorsejtek oszteoklaszt-aktiváló faktorokat termelnek.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása fogágybetegség (parodontosis) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítása során.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása különböző protézisek és implantátumok okozta csontpusztulás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítása során.

16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása fokozott mértékű csontrezorpcióval kapcsolatos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítása során.

17. A 10-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület a bafilomicin A_1 .

18. A 10-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület a bafilomicin C_1 .

19. Fokozott mértékű csontrezorpcióval járó megbetegedések, osteoporosis, Paget-kór, primer és szekunder hiperparatireózis (mellékpajzsmirigy-túlműködés) oszteoklasztaktiváló faktorokat termelő tumorsejteket tartalmazó rosszindulatú daganatok, csontpusztulással járó fogágybetegségek (parodontosis), illetve különböző protézisek és implantátumok okozta csontpusztulás kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, mely az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmazza aktív hatóanyagként.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként bafilomicin A_1 -et tartalmaz.

21. A 19. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként bafilomicin C_1 -et tartalmaz.

22. Eljárás csonttörések gyógyulási sebességének fokozására, azzal jellemezve, hogy az ilyenfajta kezelésre szoruló egyénnek az 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatékony mennyiségét adagoljuk.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület a bafilomicin A_1 .

24. A 22. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület a bafilomicin C_1 .

25. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület felhasználása csonttörések gyógyulási sebességének fokozására alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.

26. A bafilomicin A_1 felhasználása a 25. igénypont szerint.

27. A bafilomicin C_1 felhasználása a 25. igénypont szerint.

28. Csonttörések gyógyulási sebességének fokozására alkalmas gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

29. A 28. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként bafilomicin A₁-et tartalmaz.

30. A 28. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény azzal jellemezve, hogy aktív hatóanyagként bafilomicin C₁-et tartalmaz.

28. sz. j. t.

15

A meghatalmazott

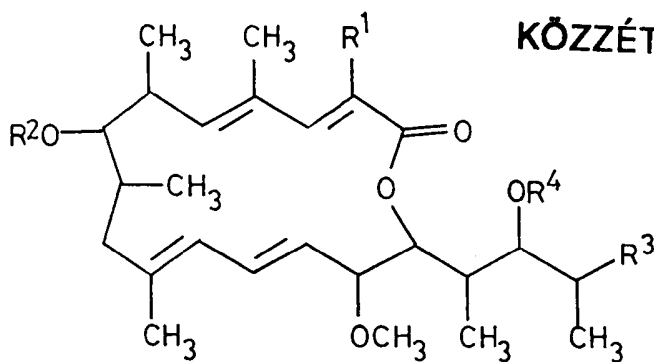
Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

1364/92

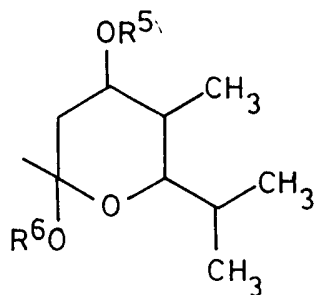
56106 / BE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

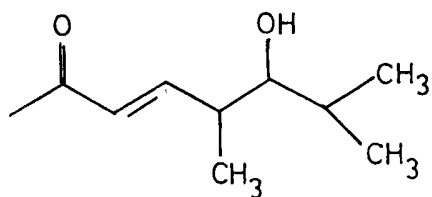
2 / 1



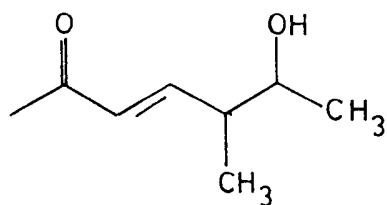
(I) 609 19



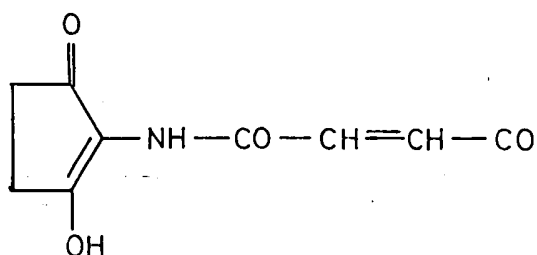
(a)



(b)



(c)



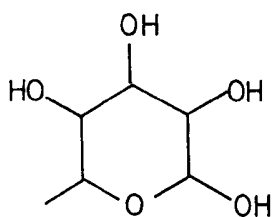
(d)

1364/96

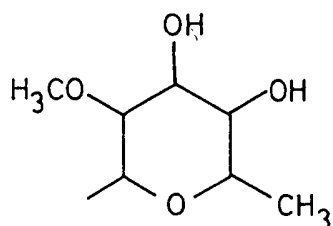
NYOMDAPÉLDÁNY
MÁSOLATA

56.106 / BE

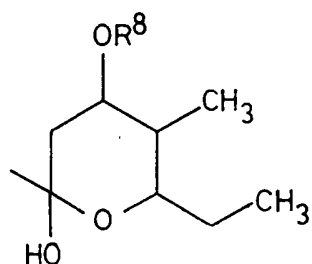
2 / 2



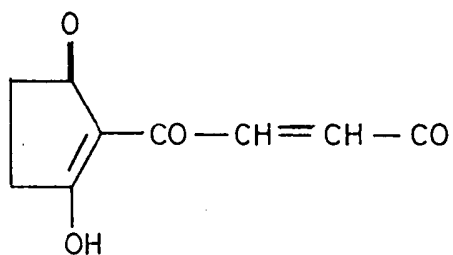
(e)



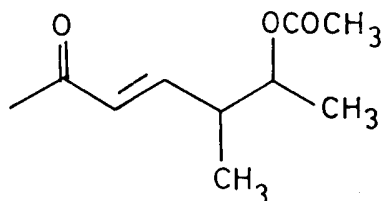
(f)



(g)



(h)



(i)