

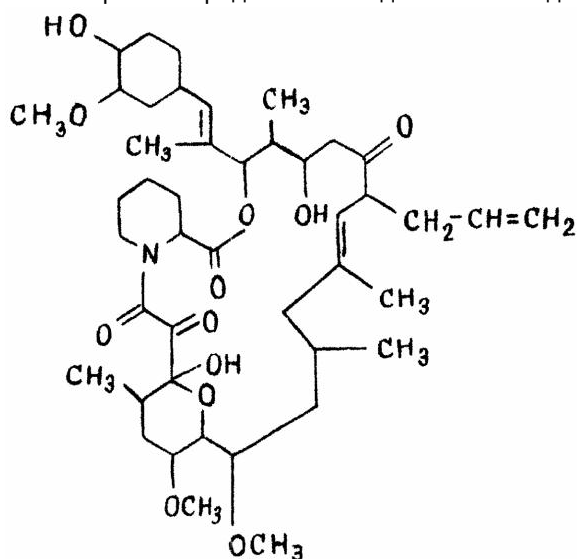
Настоящее изобретение относится к суспендируемой композиции, состоящей из тонко измельченного трициклического соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества (ПАВ). Суспендируемая композиция настоящего изобретения предназначена для использования в качестве лекарственного средства для перорального введения или в виде глазных капель.

Используемые в настоящем изобретении трициклические соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли известны как соединения, обладающие прекрасной фармакологической активностью, например иммуносупрессорной активностью и противомикробной активностью, что обуславливает их применение для лечения и/или предупреждения отторжения при трансплантации органов или ткани, при реакциях трансплантат против хозяина, при различных аутоиммунных заболеваниях и при инфекционных болезнях (см. выложенную заявку на патент Японии №61(1986) - 148181, EP-A-0323042).

В частности, соединение FP 900506, которое аналогично веществу FK 506, и соединения FP 900520, FP 900523 и FP 900525 могут быть получены путем ферментации рода *Streptomyces*, а в частности, *Streptomyces tsukubacensis* N9993 (FERM BP-927) или *Streptomyces hydropneumatis* subsp. *yakushimaensis* N7238 (FERM BP-928). В частности, соединение FP 506, имеющее представленную ниже формулу и обладающее прекрасной иммунодепрессивной активностью, может быть использовано для лечения и/или предупреждения отторжения трансплантата и заболеваний в области офтальмологии.

Известна твердая дисперсионная композиция, обладающая иммуносупрессивной и антимикробной активностями, содержащая трициклическое соединение I и растворимый в воде полимер, при массовом соотношении указанных компонентов соответственно 1 : 0,1 - 20.

Конкретный представитель соединения I - соединение FK 506 имеет формулу:



и следующее химическое название: 17-аллил-1,14-дигидрокси-12-[2-(4-гидрокси-3-метоксициклогексил)-1-метилвинил]-23,25-диметокси-13,19,21,27-тетраметил-11,28-диокса-4-азатрицикло-[22.3.1.0^{4,9}]октакос-18-ен-2,3,10,16-тетраон.

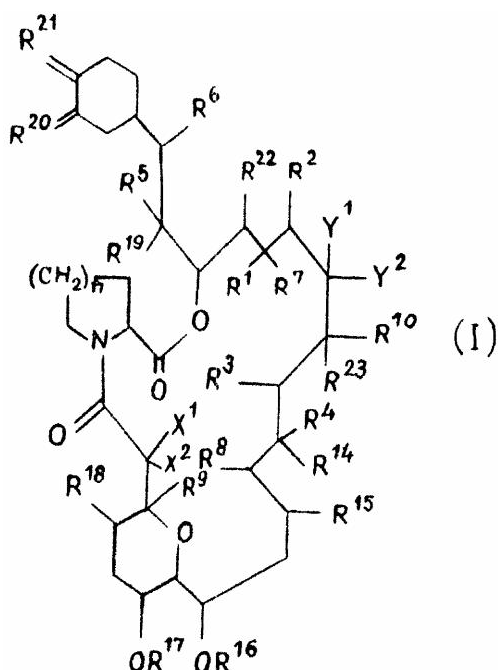
Использование трициклического соединения (I) в виде инъекций и капсул для перорального введения является хорошо известным. Капсулы являются более предпочтительными препаратами, чем инъекции, с точки зрения удобства их применения, однако при использовании капсул трудно осуществлять небольшую коррекцию вводимого количества активного ингредиента, а также имеются некоторые трудности при введении капсул детям. Поэтому получение жидких препаратов с хорошей абсорбционной способностью при пероральном введении было бы крайне желательным.

При использовании трициклического соединения (I) настоящего изобретения в офтальмологии возможно появление побочных эффектов системного действия при их пероральном введении и при внутримышечных или внутривенных инъекциях. Поэтому в офтальмологии предпочтительным способом введения лекарственного средства является его наружное применение, например, в виде глазных капель, поскольку указанный способ введения позволяет уменьшить вероятность появления побочных эффектов и достигать желаемой цели при введении меньшего количества лекарственного средства.

Трициклическое соединение (I) настоящего изобретения хорошо растворяется в органических растворителях, жирах и жирных маслах, но при этом очень плохо растворяется в воде. Поэтому трициклическое соединение (I) необходимо вводить в виде масляных глазных капель или офтальмических мазей, аналогично всем плохо растворенным активным агентам, используемым в офтальмологии. Однако масляные глазные капли или офтальмические мази, содержащие соединение (I), обладают тем недостатком, что указанное трициклическое соединение (I) очень плохо проникает в глазные ткани и, кроме того, введение указанных препаратов обычно сопровождается кратковременным нарушением зрения и вызывает ощущение дискомфорта, что делает их применение малоэффективным.

В соответствии с вышеуказанным, очевидно, что крайне необходимо получить такие глазные капли, которые бы содержали трициклическое соединение (I), обладали бы повышенной способностью проникать в глазные ткани и не имели бы вышеуказанных недостатков.

Настоящее изобретение относится к суспендируемой композиции, содержащей тонко измельченные частицы трициклического соединения, имеющего следующую формулу:



где каждая из смежных пар R^1 и R^2 , R^3 и R^4 или R^5 и R^6 являются независимо: (а) двумя смежными атомами водорода или (б) могут образовывать другую связь с атомами углерода, с которыми они связаны; и кроме того, R^2 является алкильной группой;

R^7 является атомом водорода, гидроксильной группой, защищенной гидроксильной группой или алкоксильной группой, или образует вместе с R^1 оксигруппу;

R^8 и R^9 являются независимо атомом водорода или гидроксильной группой;

R^{10} является атомом водорода; алкильной группой; алкильной группой, замещенной одной или несколькими гидроксильными группами; алкенильной группой; алкенильной группой, замещенной одной или несколькими гидроксильными группами; или алкильной группой, замещенной оксогруппой;

X^1 является атомом водорода или гидроксильной группой;

X^2 является атомом водорода, или

X^1 и X^2 могут вместе образовывать оксогруппу или $-\text{CH}_2\text{O}-$,

Y^1 является атомом водорода или гидроксильной группой;

Y^2 является атомом водорода, или

Y^1 и Y^2 могут вместе представлять оксогруппу, $\text{N}-R^{11}R^{12}$ или $\text{N}-\text{OR}^{13}$;

R^{11} и R^{12} являются независимо атомом водорода, алкильной группой, арильной группой или тозилльной группой; каждый из R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} и R^{23} являются независимо атомом водорода или алкильной группой;

R^{20} и R^{21} каждый является оксогруппой или независимо (R^{20a} и атом водорода) или (R^{21a} и атом водорода), где R^{20a} и R^{21a} каждый является независимо гидроксильной группой, алкоксильной группой или группой формулы $-\text{OCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, или R^{21a} является защищенной гидроксильной группой, или R^{20a} и R^{21a} могут вместе представлять атом кислорода в эпоксидном кольце;

n является целым числом 1, 2 или 3;

и в дополнение к вышеуказанным определениям Y^1 , Y^2 , R^{10} , R^{23} вместе с атомами углерода, с которыми они связаны, представляют насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо с 5 или 6 членами, содержащее азот, серу и/или кислород, и необязательно замещенное одной или несколькими группами, выбранными из алкила; гидрокси; алкила, замещенного одной или несколькими гидроксильными группами; алкокси, бензила и группы формулы $-\text{CH}_2\text{Se}(\text{C}_6\text{H}_5)$;

или композиция настоящего изобретения содержит фармацевтически приемлемую соль описанного выше соединения, причем размер частиц указанного трициклического соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет 5 мкм или менее и, кроме этого, композиция настоящего изобретения содержит фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество (ПАВ) и необязательно водную среду.

Настоящее изобретение также относится к способу получения вышеуказанной суспендируемой композиции.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения.

Ниже представлены предпочтительные примеры и подробные разъяснения различных определений, входящих в объем настоящего изобретения.

Термин "суспендируемая композиция" означает композицию, которая может быть суспендирована в водной среде. Указанной суспендируемой композицией является композиция, уже суспендированная в водной среде, или композиция, предназначенная для суспендирования по мере ее использования.

Термин "низшая", используемый в описании изобретения, относится (если это не оговорено особо) к группе, имеющей 1 - 6 атомов углерода.

Предпочтительными "алкильными группами" являются алифатические углеводородные остатки с прямой или разветвленной цепью, например низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, пентил, неопентил, гексил и т.п.

Предпочтительными "алкенильными группами" являются алифатические углеводородные остатки с прямой или разветвленной цепью, имеющие одну двойную связь, например низшие алкенильные группы, такие как

винил, пропенил, бутенил, метил пропенил, пентенил, гексенил и т.п.

Примерами "арильных групп" являются фенил, толил, ксиллил, куменил, мезитил, нафтил и т.п.

Предпочтительными защитными группами в "защищенных гидроксильных группах" являются 1-(низшие)алкилтио (низшие)алкильные группы, такие как низшие алкилтиометильные группы (например, метилтиометил, этилтиометил, пропилтиометил, изопропилтиометил, бутилтиометил, изобутилтиометил, гексилтиометил и т.п., при этом предпочтительной является C₁₋₄-алкилтиометильная группа, а наиболее предпочтительной является метилтиометильная группа); тризамещенные силильные группы, такие как три низший алкилсилил (например, триметилсилил, триэтилсилил, трибутилсилил, трет-бутилдиметилсилил, три-трет-бутилсилил, т.п.) или низший алкидиарилсилил (например, метилдифенилсилил, этилдифенилсилил, пропил дифенилсилил, трет-бутилдифенилсилил и т.п.; при этом более предпочтительными являются три-C₁₋₄-алкилсилильная группа и C₁₋₄-алкилдифенилсилильная группа, а наиболее предпочтительными являются трет-бутиодиметилсилильная группа и трет-бутилфенилсилильная группа); или ацильные группы, такие как алифатическая или ароматическая группы, происходящие от карбоновой кислоты, сульфоновой кислоты или карбаминовой кислоты, или алифатическая ацильная группа, замещенная ароматической группой.

Примерами алифатических ацильных групп являются низшая алканоильная группа, необязательно имеющая один или несколько подходящих заместителей, таких как карбоксильная группа (например, формил, ацетил, пропионил, бутурил, изобутурил, валерил, азовалерил, пивалоил, гексаноил, карбоксиацетил, карбоксипропионил, карбоксибутурил, карбоксигексаноил и т.п.); цикло (низшая) алкокси (низшая) алканоильная группа, необязательно имеющая один или несколько подходящих заместителей, таких как низший алкил (например, циклопропилоксиацетил, циклобутилоксипропионил, циклогептилоксибутурил, ментилоксиацетил, метилоксипропионил, метилоксибутурил, метилоксипентаноил, метилоксигексаноил, т.п.); камфарсульфонильная группа или низшая алкилкарбамоильная группа, имеющая одного или нескольких заместителей, таких как карбоксильная или защищенная карбоксильная группа, например, карбокси(низшая) алкилкарбамоильная группа (например, карбоксиметилкарбамоил, карбоксиэтилкарбамоил, карбоксипропилкарбамоил, карбоксибутилкарбамоил, карбоксипентилкарбамоил, карбоксигексилкарбамоил и т.п.), защищенная карбокси (низшая) алкоксикарбонил (низшая) алкилкарбамоильная группа (например, триметилсилилметоксикарбонилэтилкарбамоил, триметилсилилэтоксикарбонилпропилкарбамоил, триэтилсилилэтоксикарбонилпропилкарбамоил, третичный бутилметилсилилэтоксикарбонилпропилкарбамоил, триметилсилилпропоксикарбонилбутилкарбамоил и т.п.) и т.п.

Примерами ароматических ацильных групп являются ароильные группы, необязательно имеющие один или несколько заместителей, таких как нитро (например, бензоил, толуол, ксилоил, нафтоил, нитробензол, динитробензоил, нитронафтоил и т.п.); или аренсульфонильные группы, необязательно имеющие соответствующие заместители, такие как галоген (например, бензолсульфонил, толуолсульфонил, ксилолсульфонил, нафталинсульфонил, фторбензолсульфонил, хлорбензолсульфонил, бромбензолсульфонил, иodobензолсульфонил и т.п.).

Примерами алифатических ацильных групп, замещенных ароматической группой, являются ар(низшие)алканоильные группы, необязательно имеющие один или несколько заместителей, таких как низший алкокси или тригало(низший)алкил (например, фенилацетил, фенилпропионил, фенилбутурил, 2-трифторометил-2-метокси-2-фенилацетил, 2-этил-2-трифторометил-2-фенилацетил, 2-трифторометил-2-пропокси-2-фенилацетил и т.п.).

Из вышеуказанных ацильных групп более предпочтительными являются C₁₋₄-алканоильная группа, необязательно имеющая карбокси; цикло C₅₋₆-алкокси (C₁₋₄)алканоильная группа, имеющая два (C₁₋₄) алкила в циклоалкильной части; камфарсульфонильная группа; карбокси (C₁₋₄)алкилкарбамоильная группа; три(C₁₋₄)алкилсилил(C₁₋₄)алкоксикарбонил(C₁₋₄)алкилкарбамоильная группа; бензоильная группа, необязательная группа, имеющая галоген; или фенил(C₁₋₄)алканоильная группа, имеющая (C₁₋₄)алкокси или тригало(C₁₋₄)алкильную группу. Из указанных групп, наиболее предпочтительными являются ацетил, карбоксипропионал, ментилоксиацетил, камфарсульфонил, бензоил, нитробензоил, динитробензоил, иodobензолсульфонил и 2-трифторметил-2-метокси-2-фенилацетил.

Примерами "гетероциклических групп" в насыщенном или ненасыщенном кольце с 5 или 6 членами, содержащем азот, серу и/или кислород, являются пирролильная группа или тетрагидрофурильная группа.

Фармацевтически приемлемыми солями соединений (I) являются обычные нетоксичные и фармацевтически приемлемые соли, такие как соли неорганических или органических оснований, в частности, соли щелочных металлов, такие как калиевые или натриевые соли; соли щелочно-земельных металлов, такие как кальциевые или магниевые соли; соли аммония, или аминовые соли, такие как триэтиламина соль или N-бензил-N-метиламиновая соль.

В отношении трициклического соединения (I) настоящего изобретения следует указать, что оно может иметь одну или несколько конформаций или стереоизомеров, таких как оптические и геометрические изомеры, обусловленные наличием асимметрического атома (или атомов) углерода и двойной связи (связей), причем указанные изомеры также входят в объем настоящего изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением, трициклические соединения (I) и их соли используются в тонко измельченном виде с размером частиц 5мкм или менее. Эти частицы могут быть либо кристаллическими либо аморфными. Предпочтительный размер указанных частиц составляет в среднем от 3мкм или менее, либо 2мкм или менее, например 0,9; 0,8 или 0,7мкм. Этот размер значительно меньше по сравнению с размером частиц (75мкм или менее), который является предпочтительным при использовании суспензии типа глазных капель (имеется в виду определение глазных капель в Японской фармакопее) или по сравнению с обычно используемым размером частиц (10мкм или менее).

Рассматриваемое тонко измельченное трициклическое соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль настоящего изобретения могут быть получены следующим способом.

Этот способ включает в себя стадию растворения трициклического соединения (I) (включая его вышеуказанную соль) в растворителе и стадию осаждения из раствора, полученного в предыдущей стадии.

Примерами растворителей, используемых для растворения соединения (I), являются органические растворители, способные растворять соединение (I), особенно органические растворители, обладающие хорошей способностью к растворению соединения (I), и совместимостью с водой, например спирты, такие как этанол, ацетон, ацетонитрил, диоксан и т.п. Предпочтительно, если количество используемого растворителя в 3 - 10 раз превышает количество соединения (I). К раствору должно быть добавлено поверхностно-активное вещество (ПАВ), такое как неионогенное ПВ. Указанное ПАВ может быть добавлено к растворителю перед растворением в нем соединения (I). Другими словами, водный раствор ПАВ может быть получен заранее.

Затем к полученному раствору добавляют воду, после чего раствор энергично размещают в целях осаждения кристаллов. Смесь, содержащую кристаллы, выдерживают, концентрируют и при необходимости тонко измельчают (например, подвергают ультразвуковой обработке). И наконец, вышеуказанную смесь пропускают через фильтр с заранее определенными размерами отверстий сита (например, миллипористый фильтр, 0,45мкм) для получения мелких частиц (которые, в основном, содержат мелкие кристаллики) с желаемым размером. Альтернативно, после измельчения указанную смесь лиофилизуют, в результате чего получают лиофилизированный продукт с мелкими частицами нужного размера. Указанный лиофилизированный продукт также включает в себя ПАВ.

Получение вышеупомянутого тонко измельченного или лиофилизированного продукта может быть осуществлено после добавления антикоагулянта, противовспенивающего агента, изотонического агента, буферного раствора, консервантов, загустителей и т.п. в соответствующем количестве.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми ПАВ, используемыми в целях настоящего изобретения, являются неионогенные ПАВ. В качестве примеров могут служить следующие ПАВ.

А. Типа простых эфиров.

Полиоксиэтиленалкиловые эфиры.

Блок-полимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

Алкиловые эфиры полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

В. Типа эфиров оксикислоты.

Сложные полиоксиэтиленэфиры жирных глицериновых кислот.

Сложные полиоксиэтиленсорбитанэфиры жирных кислот, такие как полисолват 80 (моноолеиновый полиоксиэтиленсорбитан).

Сложные полиоксиэтиленсорбитэфиры жирных кислот.

С. Типа сложных эфиров.

Сложные полиэтиленгликолевые эфиры жирных кислот.

Сложные полиглицериновые эфиры жирных кислот.

Предпочтительным неионогенным ПАВ является HLB 9 или другие ПАВ, нетоксичное для человека. Более предпочтительным ПАВ является полиоксиэтиленсорбитанэфир жирных кислот.

Соотношение ПАВ и соединения (I) в суспендируемой композиции согласно настоящему изобретению составляет предпочтительно от 0,1 : 1 до 5 : 1 по массе, а более предпочтительно от 0,1 : 1 до 1 : 1 по массе.

Концентрация трициклического соединения (I) в суспендируемой композиции настоящего изобретения не является критическим параметром, однако предпочтительно она составляет 0,001 - 2мас.%, а более предпочтительно 0,01 - 1мас.% в суспензии, к которой добавлена водная среда. Концентрация ПАВ зависит от его типа, но, в основном, она составляет 0,001 - 1мас.%, а более предпочтительно 0,005 - 0,2мас.% в суспензии, к которой добавлена водная среда.

По желанию, суспендируемая композиция настоящего изобретения может содержать соответствующие добавки, которые обычно используются в растворах или глазных каплях, такие как антикоагулянты (например, гидроксипропоксиметилцеллюлоза, D-маннит и т.п.); противовспенивающие агенты (например, силиконы, а именно симетикон); изотонические агенты (например, хлорид натрия и т.п.); буферные вещества (например, борная кислота, бифосфат натрия, моносодийфосфат и т.п.); консерванты (например, хлорид бензалкония, бензэтонийхлорид, хлоробутанол, метилпарабен, пропилпарабен или т.п.); загустители (например, сахараиды, такие как лактоза, маннит, мальтоза и т.п., гиалуроновая кислота или ее соли, такие как гиалуронат натрия, гиалуронат калия и т.п., мукополисахариды, такие как хондроитинсульфат и т.п., полиакрилат, карбоксиметилполимер, сшитый полиакрилат и т.п.) и другие добавки.

Суспендируемая композиция настоящего изобретения может быть получена путем добавления к тонко измельченному (со средним размером частиц 5мкм и менее) трициклическому соединению (I) или его соли, или лиофилизированному продукту, полученному как было указано выше, поверхностно-активного вещества (ПАВ) или его водного раствора (последний используется лишь когда требуется, чтобы трициклическое соединение (I) было в виде лиофилизированного продукта), и необязательно соответствующие добавки, такие как антикоагулянты, противовспенивающие агенты, изотонические агенты, консерванты и/или загустители, в соответствующем количестве, а затем полученную смесь тщательно размешивают.

Из соображений стабильности трициклического соединения (I), предпочтительно, чтобы указанное соединение или его соль использовались в виде композиции, которая может быть изготовлена как водная суспензия путем добавления водной среды *in situ*.

Терапевтически эффективная доза трициклического соединения (I) или его соли варьируется в зависимости от возраста, состояния здоровья и тяжести заболевания пациента, но в основном, она составляет 0,01 - 1000мг в день, предпочтительно 0,1 - 500мг в день, а более предпочтительно 0,5 - 100мг в день. Обычно трициклическое соединение (I) (или его соль) вводят в среднем количестве 0,5; 1; 5; 10; 50; 100; 250 и 500мг в день.

Глазные капли, содержащие трициклическое соединение (I) или его соль, обычно закапывают в глаз по 2 - 3 капли один или несколько раз в день.

Суспендируемая композиция настоящего изобретения может быть также получена с использованием соединений, раскрытых в следующих публикациях: EP-A-353678, заявке на патент Японии №HEI 2 1990 - 74330, PCT/GB90/01262, EP-A-413582, PCT/P91/00314, заявках на патент Великобритании №9012963.6, 9014136.7, 9014681, 9014880.0, 9014881.8, 9015098.8, 9016115.9, 9016693.5; EP-A-323865, EP-A-349061, EP-A-356508, EP-A-

364031, EP-A-364032, EP-A-378317, EP-A-378320, EP-A-378321, EP-A-388153, EP-A-396399, EP-A-396400, EP-A-399579, EP-A-403242, EP-A-428365, EP-A-356399, GB 2225576-A, EP-A-402931 и EP-A-427680.

Приведенные ниже примеры более подробно иллюстрируют осуществление настоящего изобретения.

Пример 1. Получение тонкого измельченного соединения FK 506.

Соединение FK 506 (3г) растворяли в этаноле (15мл) и к раствору, размешивая, по капле добавляли 10% водный раствор гидрогенизированного полиоксиэтиленкасторового масла (НСО-60[®] производство фирмы Никко Кемикал Ко. Лтд) или 10% водного раствора моноолеинового полиоксиэтиленсорбитан 20ЕО (полисорбат 80. Reodol TWO - 120[®]: производство Као-Атрас СО, Ltd) (по 6мл каждый). После него, медленно размешивая при 25°С, по капле в небольшом количестве добавляли дистиллированную воду. Затем дистиллированную воду (80мл) добавляли при быстром размешивании и продолжали размешивать после добавления около 15мин. И наконец, при быстром размешивании добавляли еще 60мл дистиллированной воды, и полученные в результате осажденные кристаллы FK 506 оставляли для отстаивания на ночь при 25°С. Полученную таким образом суспензию подвергали ультразвуковой обработке в течение 2мин в целях распыления и фильтровали через фильтр (миллипористый фильтр (Millipore Co., Ltd) с размерами пор 0,45мкм при пониженном давлении, в результате чего получали сырые кристаллы (средний размер частиц 0,9мкм) FK 506-соединения.

Частицы с различным размером получали аналогичным образом.

Ниже приведены примеры изготовления лекарственных препаратов настоящего изобретения.

Препарат 1.

Соединение FK 506 (средний размер частиц 0,8 мкм)	1,0%
Полиоксилстеарат 40 (диспергируемый агент)	0,05%
Бензалконийхлорид (консервант)	0,02%
Хлорид натрия (изотонический агент)	0,288%
Фосфатный буфер (рН 4,5) (по необходимости)	До 100

Изготавливают смесь компонентов в соответствии со стандартным способом получения водных суспендируемых глазных капель.

Водные суспензии для глазных капель в виде описанных ниже препаратов 2 - 6 получали способом, аналогичным получению препарата 1.

Препарат 2.

Соединение FK 506 (ср. размер частиц 3,0мкм)	0,5%
Полисорбат 80 (диспергирующий агент)	0,05%
Поливиниловый спирт (диспергирующий агент)	0,28%
Хлорбутанол (консервант)	0,5%
Глицерин (изотонический агент)	2,47%
Фосфатный буфер (рН 4,5) (по необходимости)	До 100

Препарат 3.

Соединение FK 506 (ср. размер частиц 2,0мкм)	0,2%
Этиловый эфир полиоксиэтилена и полиоксипропилена (диспергирующий агент)	0,1%
Поливинилпирролидон (диспергирующий агент)	0,06%
Метилпарабен (консерванты)	0,04%
Пропилпарабен (консервант)	0,02%
Глицерин (изотонический агент)	2,47%
Фосфатный буфер (рН 5,0) (по необходимости)	До 100

Препарат 4.

Соединение FK 506 (средний размер частиц 1,5мкм)	0,1%
Полисорбат 80	0,05%
Поливиниловый спирт	0,28%
Бензалконийхлорид	0,28%
Хлорид натрия	0,28%
Фосфатный буфер (рН 4,5) (по необходимости)	До 100

Препарат 5.

Соединение FK 506 (ср. размер частиц 0,9мкм)	0,1%
Полисорбат 80	0,05%
Бензалконийхлорид	0,02%
Фосфатный буфер (рН 4,5) (по необходимости)	До 100

Препарат 6.
 Соединение FK 506 (ср. размер частиц 0,9мкм) 0,1%
 Полисорбат 80 0,05%
 Бензалконийхлорид 0,02%
 Хлорид натрия 0,288%
 Фосфатный буфер (pH 4,5) (по необходимости) До 100

Препарат 7.
 Соединение FK (ср. размер частиц 1,0мкм) 1,0мг
 Полисорбат 80 1,0мг
 Поливиниловый спирт 2,8мг
 Метилпарабен 0,8мг
 Пропилпарабен 0,2мг
 Лимонная кислота 5,0мг
 Гидроксид натрия (количество необходимое для доведения pH до 4,5)

Очищенная вода (по необходимости) До 1,0 мл

Все компоненты смешивали стандартным способом, обычно используемым для изготовления пероральных суспензий.

Препарат 8.
 Суспендируемая композиция.
 Соединения FK 506 (средний размер частиц 1,0мкм) 50мг
 Полисорбат 80 25мг
 Гидроксипропилметилцеллюлоза TC-5 150мг
 Симетикон (т.е., диметилполисилоксан, кремниевый противовспенивающий агент) 2мг
 D-маннит 250мг
 Диспергирующая среда.
 Метилпарабен 40мг
 Пропилпарабен 10мг
 Очищенная вода (по необходимости) До 50мл

Раствор полисорбата 80 в очищенной воде добавляли к раствору соединения FK 506 в этаноле, а затем тщательно размешивали. К полученному раствору постепенно добавляли соответствующее количество воды в целях осаждения кристаллов FK 506. Полученную смесь выдерживали, концентрировали и подвергали ультразвуковой обработке. Затем смесь размешивали и суспендировали в растворе гидроксипропилметилцеллюлозы и D-маннита в очищенной воде. Полученный раствор выливали в сосуд, наполненный симетиконом, а затем лиофилизировали и получали в результате суспендируемую композицию.

Независимо метилпарабен и пропилпарабен растворяли в очищенной воде, в результате чего получали диспергирующую среду. Водная суспензия может быть получена путем добавления этой диспергирующей среды в вышеуказанную суспендируемую композицию по мере необходимости.

Осуществление настоящего изобретения наглядно иллюстрируется представленными ниже экспериментальными примерами.

1. Тест на абсорбцию при использовании глазных капель.

Испытуемые глазные капли. Глазные капли (I), полученные в соответствии с описанием в препарате 5.

Метод испытаний. Испытуемые глазные капли закапывали 5 раз в оба глаза SD-крысам (возраст 8 - 10 недель, вес 275 - 405г) в количестве 10мкл с интервалами в 5мин. Через 1ч крыс умерщвляли, оба глаза извлекали. Затем определяли концентрацию соединения FK 506 в роговице, сетчатке и в сосудистой оболочке глаза в соответствии со стандартным способом иммуноферментного анализа (например, непрямой метод иммуноферментного анализа описан в публикации выложенной японской патентной заявки №EKI 1-92659).

Результаты анализа представлены в табл.1 и 2. В таблицах приводятся средние величины \pm стандартное отклонение.

2. Тест на абсорбцию при пероральном введении. Испытуемое пероральное средство. В качестве водной суспензии использовали препарат 7.

Метод испытания. Вышеуказанное пероральное средство разводили очищенной водой до получения концентрации FK 506 0,064мг/мл. Полученное пероральное средство вводили шести собакоподобным обезьянам (0,32мг/кг).

Затем с помощью иммуноферментного анализа определяли концентрацию соединения FK 506 в цельной крови через 0,5; 1; 2; 4 и 6ч после введения.

Результаты представлены в табл.3. Полученные величины приводятся как средние значения \pm стандартное отклонение.

Как видно из приведенных выше результатов, суспендируемая композиция настоящего изобретения представляет собой препарат, обладающий хорошей способностью к проникновению во внутренние ткани, в

частности указанная суспендируемая композиция позволяет получить препарат для перорального введения или препарат для наружного применения в виде глазных капель, обладающие прекрасной способностью проникновения во внутренние и глазные ткани.

В соответствии с настоящим изобретением может быть получен аппарат, содержащий трициклическое соединение (I), который позволяет корректировать вводимое количество активного ингредиента, обладает хорошей стабильностью, диспергируемостью и проникновением в глазные ткани, а также удобен для закапывания в глаза и для введения детям.

Учитывая фармакологическую активность трициклического соединения (I), такую как иммуносупрессивную активность, противомикробную активность и т.п., препараты настоящего изобретения могут быть использованы для лечения и предупреждения иммуноопосредованных заболеваний, таких как отторжение при трансплантации органов или тканей, например сердца, почки, печени, костного мозга, кожи, роговицы, легкого, поджелудочной железы, тонкой кишки, конечностей, мускулов, нервов и т.п.; реакции "трансплантат против хозяина" при трансплантации костного мозга; аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, зоб Хасимото, рассеянный склероз, псевдопаралитическая миастения, диабеты I типа и т.п.; и инфекционные заболевания, вызванные патогенными микроорганизмами.

Кроме того, композиции настоящего изобретения могут быть использованы для лечения и профилактики воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний кожи и кожного проявления симптомов иммунологических заболеваний, таких как псориаз, атонический дерматит, контактный дерматит, экзема, себорейная экзема, плоский лишай, пемфигус, пузырьчатка, буллезный эпидермолиз крапивница, гигантская крапивница, васкулиты, эритемы, кожная эозинофилия, красная волчанка, угри и гнездная алопеция; различных заболеваний глаз, связанных с аутоиммунными заболеваниями такими, как кератоконъюнктивиты, весенний конъюнктивит, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератиты, герпетический кератит, конусообразная роговица, дистрофия, эпителиа роговицы, бельмо, пемфигус глаза, язва роговицы Мюрена, склерит, офтальмопатия, синдром Фогта - Коянаги - Харада, саркоидоз и т.д. обратимой обтурации дыхательных путей, такой как астма (например, бронхиальная астма, аллергическая астма, эндогенная астма, приобретенная экзогенная астма и астма, вызываемая пылью), в частности, хронической или трудноизлечимой астмы (например, застарелая астма и повышенная чувствительность дыхательных путей, бронхиты и т.п.): воспаление слизистых оболочек и кровеносных сосудов, таких как язвы желудка, сосудистые нарушения, вызванные ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемическая болезнь кишечника, воспалительное заболевание кишечника, некротический энтероколит, поражения кишечника, вызванные тепловыми ожогами, лейкотриен В₄-опосредованные заболевания; кишечных воспалительных/аллергических заболеваний, таких как кишечные колики, проктиты, эозинофильные гастроэнтериты, мастоцитоз, болезнь Крона и язвенные колиты; пищевых аллергических заболеваний, симптоматические проявления которых не связаны с желудочно-кишечным трактом, например, такие как мигрень, риниты и экзема; почечных заболеваний, таких как интерстициальный нефрит, синдром Гудпастера (Goodpasture), гемолитико-уремический синдром, и диабетическая нефропатия; нервных болезней, таких как дерматомиозит, синдром Гийена - Барре, болезнь Меньера и радикулопатия; эндокринных заболеваний, таких как гипертиреоз и базедова болезнь; болезней крови, таких как истинная эритроцитарная аплазия, гипопластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, анеритроплазия; костных заболеваний, таких как остеопороз; заболеваний дыхательных путей, таких как каркоидоз, пневмосклероз, идиопатическая интерстициальная пневмония; кожных заболеваний, таких как дерматомиозиты, лейкодермия, ихтиоз, аллергическая светочувствительность, лимфома кожи; сосудистых заболеваний, таких как атериосклероз, атеросклероз, синдром дуги аорты, узелковый полиартерит и миокардоз; коллагенозов, таких как склеродермия, гранулематоз Вегенера, и синдром Шегрена (ксеродерматоз); ожирения; эозинофильных фасцитов; периодонтитов, таких как воспаление десны, периодонтит, альвеолит, воспаление надкостницы; нефротического синдрома, например гломерулонефрит; алопеции у мужчин или сенильной алопеции; мышечной дистрофии; пиодермии и синдрома Сазари; заболеваний, вызванных активными кислородзависимыми процессами, например повреждений органов вследствие ишемической реперфузии органов (таких, как сердце, печень, желудок), которые имеют место при трансплантации или ишемической болезни (при тромбозах или инфарктах); например кишечных заболеваний, таких как эндотоксический шок, псевдомембранный колит, медикаментозный колит, почечных заболеваний, таких как острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность; легочных заболеваний, таких как токсикоз, вызванный кислородом или лекарственными средствами (например, паракортом, блеомицином), эмфизема легких, рак легких; глазных болезней, таких как катаракта, сидероз, ретинит, пигментоз, синильная дегенерация желтого пятна, ожог роговицы щелочью, образование рубцов стекловидного тела; дерматитов, таких как различного рода эритемы, линейный JgQ - буллезный дерматит, цементный дерматит; и других заболеваний, таких как генгвит; периодонтит; сепсис, панкреатит; заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды (например, воздуха); старение, онкогенез, метастазы при раковых заболеваниях, гипобаропатия; а также заболеваний, вызванных высвобождением гистамина или лейкотриена C₄ и т.п.

Кроме того, активный ингредиент композиции настоящего изобретения обладает печень-регенерирующей активностью и/или активностью, стимулирующей гипертрофию и гиперплазию гепатоцитов. Поэтому композиция настоящего изобретения может быть использована для лечения и предупреждения заболеваний печени, таких как иммуногенные болезни печени (например, хронические аутоиммунные болезни печени, такие как аутоиммунные гепатиты, первичный билиарный цирроз печени и склерозирующий холангит), частичная резекция печени, острый некроз печени (например, некрозы, вызванные токсинами, вирусные гепатиты, шок или гипоксия), вирусные гепатиты В, гепатиты, не принадлежащие к группе А или к группе В, циррозы и печеночная недостаточность, например недостаточность, вызванная хроническими заболеваниями печени, и поздняя стадия печеночной недостаточности.

Кроме того, композиция настоящего изобретения обладает ценной фармацевтической активностью, например активностью, усиливающей химиотерапевтическое действие других препаратов, активностью против цитомегаловирусной инфекции, противовоспалительной активностью и т.п.

Т а б л и ц а 1

(концентрация соединения FK 506 в роговице)
Глазные капли. Конц. соединения FK 506 (нг/вес ткани (г))

Глазные капли (1)	Через 1 час
	374,3 ± 110,9

Т а б л и ц а 2

(концентрация соединения FK 506 в сетчатой и сосудистой оболочках глаза)
Глазные капли. Конц. FK 506 (нг/вес глаза (г))

Глазные капли (1)	Через 1 час
	22,5 ± 1,7

Т а б л и ц а 3

Концентрация соединения FK 506 в цельной крови

Время	Концентрация в цельной крови, нг/мл
0,5	13,38–9,88
1	18,65–9,36
2	18,65–9,89
4	15,33–7,77
6	12,45–9,33