

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 2439**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.01.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.01.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0001449**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**  
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/GB01/00201**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/052833**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

|                |                |
|----------------|----------------|
| A 61 K 31/19   | A 61 K 31/245  |
| A 61 K 31/4168 | A 61 K 31/375  |
| A 61 K 31/569  | A 61 K 31/4164 |
| A 61 K 31/496  | A 61 K 31/167  |
| A 61 K 31/451  | A 61 K 31/00   |
| A 61 K 31/4545 | A 61 K 9/22    |
| A 61 K 31/4174 | A 61 K 9/20    |
| A 61 K 31/03   | A 61 P 3/10    |
| A 61 K 31/58   | A 61 P 3/00    |

(71) Přihlašovatel:

**CORTENDO AB, Västra Frölunda, SE;**

(72) Původce:

**Märin Per, Västra Frölunda, SE;**

**Landh Tomas, Lund, SE;**

**Östholm Ivan, Göteborg, SE;**

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Přípravky pro aplikaci antagonisty kortizolu**

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká přípravků pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu, obsahujících alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování spolu s antagonistou kortizolu. Dále se řešení týká způsobů prevence nebo léčby metabolického syndromu, diabetes mellitus typu II nebo jejich symptomů nebo komplikací u savce.

07.11.02

07.81641

2002 - 2439

1

Přípravky pro aplikaci antagonisty kortizolu

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká přípravků a formulací, které obsahují jeden nebo více antagonistů kortizolu, jako je například inhibitor syntézy kortizolu, způsobů přípravy takových formulací a jejich použití v terapii. Konkrétněji se vynález týká použití těchto přípravků v prevenci nebo léčení metabolického syndromu a diabetes mellitus nezávislého na inzulínu (NIDDM), označovaného v tomto popisu jako diabetes mellitus typu II.

### Dosavadní stav techniky

Často jedinec má společně s abnormální glukózovou tolerancí, rezistencí na inzulín nebo diabetem mellitus typu II také jeden nebo více rizikových faktorů pro kardiovaskulární choroby, mozkovou mrtvici nebo další arteriosklerotické onemocnění, jako jsou například obezita, obzvláště abdominální typ obezity, hypertenze, dyslipidémie a mikroalbuminurie. Toto nahromadění příznaků bylo označováno různě jako metabolický syndrom, Syndrom X nebo syndrom rezistence na inzulín. Nedávno byl učiněn pokus přiměřeněji popsat metabolický syndrom (Diabet. Med. 1998, 15, 539-553) a navržená pracovní definice pro klinické rozpoznávání chorobného stavu obsahuje následující charakteristiky: glukózová intolerance, abnormální glukózová tolerance nebo diabetes mellitus a/nebo rezistence na inzulín spolu s dvěma nebo více složkami: (1) porušená regulace glukózy nebo diabetes (2) rezistence na inzulín (3) zvýšený arteriální krevní tlak (4) zvýšená plazmatická hladina triglyceridů a/nebo nízký HDL-cholesterol (5) centrální typ obezity a/nebo

index tělesné hmotnosti větší než 30 kg/m<sup>2</sup> (6) mikroalbuminurie.

Tito pacienti s metabolickým syndromem jsou ve velmi vysokém riziku rozvoje diabetu, a tudíž důkladná včasná snaha o zvládnutí metabolického syndromu může mít významný dopad na prevenci diabetu. Všechny fyziologické nerovnovážné stavy sdružené s metabolickým syndromem jsou rizikové faktory pro kardiovaskulární choroby, a tedy účinné časné zvládnutí metabolického syndromu může také mít významný dopad na prevenci kardiovaskulárních chorob, mozkové mrtvice a dalších arteriosklerotických onemocnění.

Komerčně dostupná medikamentózní léčba metabolického syndromu obecně chybí. V současnosti nejvíce používaná léčba zahrnuje dietu a pohyb (terapie redukcí hmotnosti). Další terapie, které byly navrženy, jsou popsány v patentu Spojených Států č. 5 756 513, patentu Spojených Států č. 5 849 740 a WO 98/36770, s použitím agonisty dopaminu, ketokonazolu nebo kombinace inhibitoru syntézy kortizolu (jako je například ketokonazol) a humánního růstového hormonu, v daném pořadí. Použití ketokonazolu, jak bylo popsáno v patentu Spojených Států č. 5 849 740, je založeno na již komerčně dostupné perorální lékové formě s okamžitým uvolňováním, Nizoral® (Fungoral®), původně vyvinuté firmou Janssen Pharmaceutics (Belgie) pro léčení plísňových infekcí.

Byla tedy ukázána použitelnost inhibitoru syntézy kortizolu v léčení metabolického syndromu a příbuzných chorobných stavů. Ale normální 24 hodinový plazmatický profil kortizolu vykazuje cirkadiánní variace s mělkým minimem během dne (s výjimkou krátkých vrcholů zvýšené sekrece) až do doby kolem půlnoci, pak následuje poněkud strmý nárůst k širokému maximu během noci následovaný prudkým poklesem v časných ranních hodinách, který trvá přibližně do osmi ráno. Původci vynálezu zjistili, že podávání lékové formy s okamžitým

uvolňováním účinné látky, dokonce i kolem 10. hodiny ranní, jak bylo navrhováno v patentu Spojených Států č. 5 849 740, nemusí zajistit dostatečně účinnou zábranu vzestupu plazmatické hladiny kortizolu, který nastává v časných ranních hodinách.

Metabolický syndrom je charakterizován poruchou mechanismu negativní zpětné vazby, která operuje podél osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky, a má za následek zvýšenou sekreci kortizolu. Je tudíž žádoucí snížit aktivitu kortizolu v organismu exogenními prostředky, které mohou do určité míry napodobit regulaci negativní zpětné vazby pozorovanou u zdravých lidí.

Metabolický syndrom a diabetes mellitus typu II jsou typická "západní" onemocnění a z účinného léčení by měl prospěch velmi velký počet lidí. Mnoho postižených užívá sofistikovanou zdravotní péči a terapeutický způsob, který by byl účinný a pohodlný pro podávání a přijímání, by představoval významnou výhodu. Je preferována jedna denní dávka, která by výhodně byla podávána v denní době, kdy je pacient normálně vzhůru. Tento požadavek je v rozporu s tělesným normálním cirkadiánním rytmem syntézy kortizolu, kterému by svědčilo, že léky, jako je například Nizoral®, by byly nejlépe podávány mezi půlnocí a třetí hodinou ranní. Zatímco je tedy koncepčně použití inhibitoru syntézy kortizolu (např. ketokonazolu) v léčení metabolického syndromu a diabetes mellitus typu II významným pokrokem, popsané terapeutické metody, inter alia, v patentu Spojených Států č. 5 849 a740 by měly být zlepšeny, co se týče terapeutické účinnosti, tak pohodlnosti podávání.

Existují omezené studie způsobů modifikace absorpce antagonistů kortizolu a ketokonazol, zejména v gastrointestinálním traktu (Daneshmend, Clin. Pharmacokinetics (1988), 14, 1334). Konkrétně byly činěny

pokusy zvýšit absorpci ketokonazolu zavedením kyselých složek do formulace, ale s omezeným úspěchem. Ketokonazol byl podáván jako roztok nebo v suspenzi při pokusu zvýšit biologickou dostupnost a/nebo snížit variabilitu absorpce. Formulace s řízeným uvolňováním ale nebyly navrženy.

#### Podstat vynálezu

Předkládaný vynález řeší tyto problémy. V jednom aspektu tedy předkládaný vynález poskytuje přípravek pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu obsahující alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování a farmaceuticky účinné množství antagonisty kortizolu.

Termín "antagonista kortizolu" označuje kteroukoliv sloučeninu nebo agens, které redukuje produkci kortizolu nebo hladiny cirkulujícího biologicky aktivního kortizolu nebo které limitují biologické účinky kortizolu inhibicí kortizolových (glukokortikoidových) receptorů kompetitivně nebo nekompetitivně nebo jakýmkoliv dalším způsobem, který interferuje s regulací syntézy kortizolu podél takzvané osy hypothalamus-hypofýza-nadledvinky. Za "antagonistu kortizolu" může být tedy považována každá sloučenina nebo agens, které antagonizují nebo inhibují (tj. redukuje nebo zabraňují) aktivitu kortizolu.

Je znám velký počet agens, která potlačují produkci glukokortikoidů nebo inhibují jejich vazbu na receptor u člověka: valporát sodný (Aggernaes, H, et al. Acta Psychiatr. Scand. (1988) 77, 170-174), enkefaliny a jejich umělé analogy (Stubbs, W.A. Et al. The Lancet (1978) 1225-1227), opioidy, jako je například loperamid, komerčně dostupný pod obchodní známkou IMODIUM od firmy Janssen Pharmaceutica N.V., antihypertenzivum klonidin (Slowinska-Srzednicka, J. Et al. European Journal of Clinical Pharmacology (1988) 35, 115-121),

oxytocin (Legros, J.J. Et al. Endocrinologica (1987) 114, 345-349) a mifepriston, známý jako RU 486 nebo RU 38486 k dispozici od firmy Roussel-Uclaf.

Každé z výše uvedených agens nebo kterýkoliv z velkého počtu inhibitorů syntézy kortizolu v oboru známý, např. ty, které obsahující azolovou skupinu, jako je například ekonazol (Squibb, U.K.), ketokonazol a mikonazol (Janssen, Belgie) a jejich deriváty, mohou být použity jako antagonisté kortizolu podle předkládaného vynálezu. V případě ekonazolu a mikonazolu jsou výhodné jejich deriváty.

Další agens, o kterých je známo, že mají účinky na sekreci a/nebo aktivitu kortizolu, zahrnují aminoglutethimid (Elipten®), metyrapon (Metopirone®), etomidát, trilostan, mitotan (Lysodren®) a Trilostan. Fenyltoin (dilantin, difenylhydantoin, DPH), prokain, vitamin C, salicyláty včetně Aspirinu, cimetidin a lidokain (KRONOS) jsou další léčiva, u kterých byla pozorována antagonistická aktivita kortizolu (Med. Hypothesis 13, 31-44, 1984). Ve vynálezu jsou také zahrnuty jiné imidazolové deriváty, než je ketokonazol a jeho deriváty. Kromě toho jsou v současnosti uváděny určité fosfatidylcholinu a seriny jako inhibitory syntézy kortizolu pro léčení zvýšené sekrece kortizolu indukované stresem vyvolaným přílišnou zátěží.

Další antagonisté kortizolu, konkrétně melengesterolacetát a jeho deriváty jsou popsány v patentu Spojených Států č. 5,252,564.

Výhodní antagonisté kortizolu zahrnují ty sloučeniny, které inhibují syntézu kortizolu, buď redukcí produkce kortizolu v jakékoliv formě nebo které vyvolávají produkci modifikované formy kortizolu, která je méně biologicky aktivní než nativní přirozeně se vyskytující kortizol. Výhodně působí inhibitory syntézy kortizolu na metabolické dráhy syntézy kortizolu způsobem, který významně neovlivní normální produkci

dalších steroidních hormonů. Ketokonazol a jeho deriváty jsou výhodné pro použití podle vynálezu (některé deriváty ketokonazolu jsou ukázány vzorcem (I) v tomto textu) a kromě toho izomery ketokonazolu jsou známy a mohou být použity, jednotlivě nebo v kombinaci (Rotstein et al., J. Med. Chem. (1992) 35, 2818-2825). Izomery cis-2S,4R a cis-2R,4S jsou konkrétně výhodné pro použití podle předkládaného vynálezu.

Přípravek a antagonist kortizolu, který obsahuje, mohou být v jakékoliv z následujících forem (nebo jejich směsi) okamžitě před podáváním pacientovi: tuhá, forma tuhého roztoku, polotuhá, forma tuhé disperze, amorfni (tekutá nebo tuhá), sklovitá, tekutá krystalická, forma tekuté matrice nebo tekutá forma. Antagonista kortizolu je typicky dispergován v látce řídící rychlost uvolňování, který je tuhá, polotuhá, amorfni, tekutá krystalická nebo tekutá matrice. Antagonista kortizolu může být rozpuštěn, dispergován, emulgován nebo suspendován ve výše uvedené látce řídící rychlost uvolňování.

Ketokonazol je obzvláště výhodný inhibitor syntézy kortizolu pro použití v léčbě nemocí charakterizovaných hyperkortizolémií nebo s ní sdružených, jako je například metabolický syndrom a diabetes mellitus typu II. Avšak tuto sloučeninu je obtížné formulovat a podávat, zejména díky její nízké rozpustnosti. Je tudíž překvapivé, že mohou být připraveny účinné přípravky s řízeným uvolňováním obsahující ketokonazol jako účinnou složku.

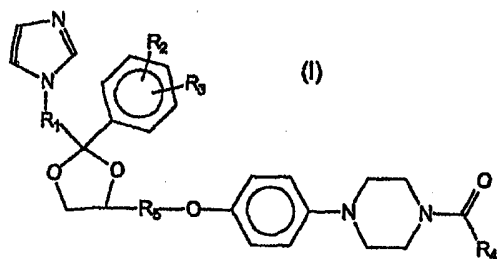
Je obzvláště překvapivé, že v přípravcích podle předkládaného vynálezu může být účinná složka podávána v tuhé nebo polotuhé formě a toto zahrnuje výhodné provedení. Ve výhodném aspektu poskytuje tedy předkládaný vynález přípravek pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu obsahující alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování a farmaceuticky účinné množství antagonisty kortizolu, antagonist kortizolu je v tuhé formě.

Termín "tuhá forma" znamená, že antagonistu kortizolu ve stavu, v jakém je těsně před podáváním pacientovi, není v roztoku, tj. není rozpuštěn nebo solvatován nebo významně, např. méně než ze 40 %, výhodně méně než z 20 %, nejvýhodněji méně než z 10 % rozpustný v přípravku nebo v kterékoliv složce přípravku a jeho směsi. Antagonista kortizolu je tedy typicky v tuhé, krystalické nebo amorfní formě a přípravek jako celek je výhodně tuhý až polotuhý, v podstatě bezvodý systém (např. méně než 10 nebo 5 % vody), ve kterém je dispergován antagonistu kortizolu, který může být výhodně mikronizován (nebo nanonizován) a/nebo krystalický a/nebo amorfní (volitelně mikronizován). Pro účely výše uvedené definice je teplota přípravku a jeho složek těsně před podáváním považována za teplotu místnosti (tj. 15 až 30 °C).

Ale přípravky podle vynálezu nemusí být v tuhé formě těsně před podáváním, ale mohou existovat v tekuté formě nebo jako emulze. V tomto případě vhodná účinná agens zahrnují ty, které jsou rozpustné v např. mikroemulzích, polymerních micelách nebo smíšených micelách lipid-polymerních směsí a povrchové látky řídící rychlost uvolňování mohou zahrnovat blokové kopolymery typu A-B-A, jako jsou například poloxamery, konkrétně Pluronic F68 a Pluronic F127. Pluronic F68 a F127 jsou charakterizovány teplem indukovaným přechodem z tekuté formy na polotuhou („Drug release from Pluronic F127 gels“, Chen-Chow, Pai-Chie, disertační práce, The Ohio State University, 1979). Také polární lipidy mají fázové chování charakterizované tím, že projevují fázovou transformaci z tekuté do polotuhé formy. Obzvláště použitelné monoglyceridy jsou glycerylmonooleát a glycerylmonolinoleát, které projevují přechod mezi tekutou reverzní micelární fází k polotuhé krychlové krystalické fázi.

Zatímco ketokonazol včetně svých izomerů je obzvláště výhodný pro použití v přípravcích podle vynálezu, další

výhodní antagonisté kortizolu pro použití v přípravcích podle vynálezu obsahují deriváty ketokonazolu. Tyto sloučeniny zahrnují strukturně příbuzné sloučeniny, které mají podobnou schopnost snižovat aktivitu kortizolu v organismu. Tyto deriváty mají alespoň 30%, výhodně alespoň 50% nebo alespoň 75 nebo 85% nebo vyšší antikortizolovou aktivitu samotného ketokonazolu. Chemické modifikace ketokonazolu, které mohou být vytvářeny bez významně redukce aktivity sloučeniny, jsou odborníkovi zřejmé a/nebo mohou být připraveny a testovány rutinními pokusy nebo modely. Přinejmenším skupina sloučenin představovaných vzorcem I uvedeným níže může být považována za deriváty ketokonazolu:



kde

$R_1$  a  $R_5$ , které mohou být stejné nebo odlišné představuje alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

$R_2$  a  $R_3$ , které mohou být stejné nebo odlišné představuje atom vodíku, atom halogenu nebo methylová skupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu a

$R_4$  představuje skupinu  $(CH_2)_nCH_3$ , kde  $n$  může být 0, 1 nebo 2.

Ketokonazol sám je sloučenina vzorce (I), kde  $R_1$  a  $R_5$  jsou skupina  $CH_2$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou atom  $Cl$  a  $R_4$  je skupina  $CH_3$ .

V popisu v tomto textu je termín "ketokonazol" použit k označení samotného ketokonazolu ve všech jeho izomerních formách a derivátech, jak je diskutováno výše.

Termín „řízené uvolňování“ označuje, že účinná složka je uvolněna z formulace, a je tedy k dispozici pro vychytávání organismem regulovaným způsobem, který je určován látkou řídící rychlost uvolňování a interakcemi mezi účinnou složkou, látkou řídící rychlost uvolňování a médii obklopujícími formulaci (např. žaludeční šťávy). Přípravky podle vynálezu jsou výhodně časově specifické systémy s řízeným uvolňováním, tj. formulace, které jsou navrženy k uvolňování aktivních agens ve specifickém časovém schématu. Uvolňování většiny účinné složky není okamžité a může být například oddáleno, prodlouženo nebo protahováno. Tedy „řízené uvolňování“ zahrnuje prodloužené, oddálené, protahované nebo modifikované uvolňování, jak se v oboru rozumí a jaké může být v kontrastu s lékovými formami s okamžitým uvolňováním.

Termín „řízené uvolňování“ je v oboru známý a typicky změny stavu ve formulaci po podávání, která má za následek uvolňování účinné látky z formulace. Změna stavu může být způsobena například změnami teploty, pH, koncentrace iontů apod. v prostředí obklopujícím přípravek. Změna stavu se může týkat fáze přechodu a/nebo gelovatění.

Přípravky podle předkládaného vynálezu poskytují velmi účinný a flexibilní způsob řízení uvolňování antagonisty kortizolu. Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu je *in vivo* vychytávání antagonisty kortizolu prodlouženo na alespoň 0,5 hodiny, výhodně alespoň 1 nebo 2 hodiny, výhodněji alespoň 3 nebo 4 hodiny, zejména alespoň 6 nebo 8 hodin. Co se týče léčení metabolického syndromu je uvolňování výhodně prodlouženo na dobu 1 až 12 hodin, výhodně 2 až 12 hodin, výhodněji 3 až 8 hodin, např. 4 až 6 hodin.

Prodloužené uvolňování má za následek to, že farmaceuticky účinné množství antagonisty kortizolu je k dispozici pro absorpci a výhodně v plazmě pacienta po časové období uvedené výše. V kontextu předkládaného vynálezu je farmaceuticky

účinné množství (stupeň) takové množství, které je schopno vyvolat fyziologicky významnou redukci aktivity kortizolu, typicky fyziologicky významnou redukci hladin cirkulujícího kortizolu. Hladina antagonisty kortizolu, která je farmaceuticky, tj. fyziologicky účinná a redukce hladin cirkulujícího kortizolu, která je fyziologicky významná, kolísá od pacienta k pacientovi, ale může být snadno určena, obzvláště vzhledem ke zkoumaným parametrům léčeného chorobného stavu. Jako příklad, pro ketokonazol má prodloužené uvolňování výhodně za následek plazmatické hladiny cirkulujícího ketokonazolu v nadbytku 100 ng/ml (typicky v nadbytku 200, 500 nebo dokonce 1000 ng/ml) po dobu alespoň 2 hodin, výhodně 3 nebo více, výhodněji 4 nebo více, např. 4-8 nebo 4-6 hodin.

Je známo, že plazmatické hladiny cirkulujícího antagonisty kortizolu, které jsou fyziologicky účinné se nemění pouze od pacienta k pacientovi, ale také od antagonisty kortizolu k dalšímu. Aby se vyloučily pochybnosti, jestli hladiny antagonisty kortizolu jsou v tělesné plazmě uniformní, je nejdůležitější cirkulující plazmatická hladina v relevantním orgánu, např. v nadledvinkách.

Rychlost uvolňování *in vivo* účinné složky z formulací podle vynálezu může být korelována s *in vitro* disoluční rychlostí přípravků, když jsou umístěny do prostředí, které simuluje tělesné podmínky. *In vitro* rozpouštění antagonisty kortizolu může být prodlouženo na dobu alespoň 0,75 hodiny, výhodně alespoň 1 nebo 2 hodiny, výhodněji alespoň 3 nebo 4 hodiny, konkrétně alespoň 6 nebo 8 hodin, což kontrastuje s přibližně 0,5 hodiny s produktem ketokonazolu s okamžitým uvolňováním dostupným na trhu. Část Příklady obsahuje vhodný test pro měření *in vitro* rozpouštění.

Konkrétní výhoda předkládaného vynálezu je způsob, jakým mohou být korelována disoluční data získaná *in vitro* s dobou, kterou trvá, než antagonistka kortizolu dosáhne 50 % maxima

plazmatické koncentrace *in vivo*. Tedy spolehlivý vztah byl ukázán mezi

$T_{p0,5}$  - doba, po kterou trvá, než antagonist kortizolu dosáhne 50 % z maxima (50% maximum) plazmatické koncentrace *in vivo*

a

$T_{50\%}$  - doba, po kterou trvá, než se rozpustí (uvolní) 50 % dávky *in vitro*.

U formulací, kde alespoň jedna látka řídící rychlost uvolňování je monoglycerid, konkrétně monoglycerid bohatý na monooleátové a/nebo monolinoleátové mastné acylové řetězce, může být vztah prezentován takto:

$$t_{p0.5} = 1.0 \text{ to } 1.5 + 0.75 \text{ to } 0.95 t_{50\%}.$$

Příklad 12 vysvětluje, že tento vztah může být stejný pro skupinu odlišných antagonistů kortizolu. Tato korelace znamená, že může být redukován počet *in vivo* experimentů a vhodné uvažované formulace mohou být identifikovány většinou prostřednictvím sledování účinků *in vitro*.

Jak bylo diskutováno výše, hladiny kortizolu v organismu mají tendenci k vzestupu a vrcholu během noci. Překvapivě některé výhodné formulace podle předkládaného vynálezu poskytují oddálený začátek uvolňování antagonisty kortizolu. To má výhodu, že přípravek může být podáván v době, kdy je pacient ještě vzhůru, např. před odchodem do postele, mezi 9. a 11. hodinou večerní a uvolňování antagonisty kortizolu je ještě oddáleno a tak plazmatické hladiny antagonisty kortizolu těsněji sledují normální cirkadiánní charakter hladiny cirkulujícího kortizolu. Tímto způsobem inhibitor syntézy kortizolu, jako je například ketokonazol, je k dispozici v nejvhodnější dobu pro působení proti nočnímu zvýšení syntézy kortizolu.

Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu tedy plazmatické hladiny cirkulujícího antagonisty kortizolu dosáhnou farmaceuticky účinné hladiny déle než za 1/2 hodiny, výhodně déle než za 1 hodinu, výhodněji déle než za 2 hodiny po podání přípravku. Praktická definice termínu „farmaceuticky účinný“ je poskytnuta výše v kontextu termínu prodlouženého uvolňování.

Formulace podle vynálezu tudíž výhodně projevují „dobu prodlení“ mezi podáním a výskytem farmaceuticky účinných hladin v plazmě. Další způsob, jak definovat a zkoumat tento oddálený začátek uvolňování antagonisty kortizolu, je vypočítat  $t_{first}$ , aritmetický průměr mezi posledním časovým bodem vzorku před výskytem v plazmě a prvním časovým bodem vzorku, kdy je účinná látka detekována v plazmě. Například jestliže jsou tedy vzorky analyzovány každých 20 minut po podání a ve 300 minutách není antagonist v vzorku detekovatelný, ale ve 320 minutách je antagonist kortizolu detekován,  $t_{first}$  je 310 minut.  $t_{first}$  se může lehce lišit podle použitého způsobu detekce, například podle techniky popsané v tomto textu je ketokonazol detekovatelný v plazmě pouze v koncentracích vyšších nebo rovných 100 ng/ml. Přípravky podle vynálezu výhodně mají  $t_{first}$  v nadbytku 1/2 hodiny, výhodně v nadbytku 1 hodiny, výhodněji v nadbytku 1 a 1/2 nebo dokonce 2 hodin. Hodnoty pro  $t_{first}$  jsou výhodně průměrné hodnoty, existuje potenciál pro velké variace od pacienta k pacientovi.

Oddálení může být příhodně dosaženo jako důsledku doby, po kterou trvá, než přípravek reaguje se svým okolím, např. nabírá vodu nebo reaguje na změnu pH, a podstupuje změnu stavu, aby uvolnil účinnou složku(y).

Odborníci snadno rozpoznají, že farmakokinetické parametry, jako je například  $C_{max}$  (vrchol plazmatické koncentrace antagonisty kortizolu),  $t_{max}$  (časový vrchol

plazmatické koncentrace antagonisty kortizolu),  $t_{\text{first}}$  (definován výše) a biologická dostupnost formulací podle vynálezu závisí na např. (1) výběr antagonisty kortizolu, (2) výběru látky řídící rychlost uvolňování ve formulaci, (3) způsobu podávání a (4) stavu pacienta. Co se týče (1), může být ukázáno zkoumáním a srovnáním *in vitro* vlastností, že je pravděpodobné, že určití antagonisté kortizolu se chovají *in vivo* podobně, a tedy mají podobné farmakokinetické/dynamické vlastnosti, když jsou formulovány, viz příklady 8 až 12 v tomto textu.

Výhodně, když je antagonistka kortizolu ketokonazol, doba, po kterou trvá, než plazmatická koncentrace ketokonazolu poprvé od podání přestoupí 100 ng/ml, je v nadbytku 0,5 hodiny, výhodně v nadbytku 1 hodiny a výhodněji v nadbytku 2 nebo 3 hodin. Jak bude detailněji diskutováno níže, toto je příhodně dosaženo po perorálním podávání přípravků podle vynálezu. Variace mezi pacienty mohou být značné a výše uvedené hodnoty představují typické hodnoty nebo průměrné hodnoty pro vzorek pacientů.

Stejně jako doba, po kterou trvá, než antagonistka kortizolu dosáhne prahu cirkulující koncentrace, oddálený začátek a prodloužené uvolňování formulací podle vynálezu může být v kontrastu se standardními lékovými formami s okamžitým uvolňováním, jako je například Nizoral®, co se týče doby, po kterou trvá, než koncentrace cirkulujícího antagonisty kortizolu vrcholí. To je typicky déle než 2 hodiny, výhodně déle než 3 hodiny, např. mezi 4. a 8. hodinou po podání.

Typický profil plazmatické koncentrace antagonisty kortizolu podávaného v přípravku podle předkládaného vynálezu má 4 zřetelné fáze. Během první fáze je minimální uvolňování antagonisty kortizolu z formulace a hladiny cirkulujícího antagonisty kortizolu stoupají zanedbatelně, jestli vůbec. Ve druhé fázi je velice strmé zvýšení koncentrace v plazmě.

Třetí fáze je fáze „plateau“, kdy cirkulující hladiny zůstávají zhruba konstantní. V konečné fázi cirkulující hladina klesá na výchozí koncentraci. Fáze 3 a 4 nemusí být odlišné, místo toho může být postupný pokles plazmatické koncentrace poté, co bylo dosaženo vrcholové hodnoty. Výskyt plazmatického profilu s oddáleným, ale pak spíše rychlým zvýšením koncentrace antagonisty kortizolu, představuje výhodný charakteristický rys předkládaného vynálezu. Zjištění, jak rychlé je zvýšení koncentrace antagonisty kortizolu, může být provedeno měřením doby, po kterou trvá, než se z  $t_{first}$  dosáhne  $C_{max}$ , to je výhodně méně než 7 hodin, výhodněji méně než 6 hodin, možná méně než 4 hodiny, ale mohou být pozorovány velké variace mezi pacienty a mezi odlišnými formulacemi.

Vhodné látky řídící rychlost uvolňování jsou farmaceuticky přijatelné excipienty, které jsou schopné modifikovat rychlost, při které se antagonistu kortizolu stane dostupným pro vychytávání organismem. Látka řídící rychlost uvolňování je nejdůležitější pro modulaci typu uvolňování účinné látky předpověditelným způsobem. Schopnost této látky a/nebo formulace jako celku, který inkorporuje látku, podstupovat změnu stavu po podávání typicky poskytuje mechanismus, který umožňuje postupné a prodloužené uvolňování účinné látky z přípravku.

Látka řídící rychlost uvolňování je výhodně ve formě tuhé nebo polotuhé matrice, ve které příhodně může být dispergován antagonistu kortizolu. To může být v rozporu s použitím jednoduchých tobolek, filmů, obalů apod., které mohou poskytnout po určitou dobu bariéru mezi účinnou složkou a organismem, ale nejsou to látky řídící rychlost uvolňování, jak jsou chápány odborníky pracujícími v této oblasti.

Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu je látka řídící rychlost uvolňování lipid, výhodně polární lipid, tj.

sloučenina obsahující hydrofobní část a mající alespoň jednu hydrofilní skupinu. Výhodně látka řídící rychlost uvolňování obsahuje mastnou kyselinu, konkrétně ester mastné kyseliny, například kde složka mastná kyselina je saturevaná nebo nesaturevaná mastná kyselina mající mezi 6 a 26 atomy uhlíku.

Příklady skupin saturevaných mastných kyselin v esterech mastných kyselin podle vynálezu jsou tyto, vybrané ze skupiny, kterou tvoří kapronová kyselina, kaprylová kyselina, kaprinová kyselina, laurová kyselina, myristová kyselina, palmitová kyselina, stearová kyselina, arachová kyselina a behenová kyselina.

Příklady skupin nesaturevaných mastných kyselin v esterech mastných kyselin podle vynálezu jsou vybrané ze skupiny, kterou tvoří palmitolejová kyselina, kyselina olejová, linolová kyselina, linolenová kyselina a arachidonová kyselina.

Obzvláště vhodné estery mastných kyselin pro použití podle vynálezu jsou estery mastných kyselin, které jsou vybrány ze skupiny, kterou tvoří estery mastných kyselin a polyhydrických alkoholů, estery mastných kyselin a hydroxykarboxylových kyselin, estery mastných kyselin a monosacharidů, estery mastných kyselin a derivátů glycerylfosfátu, a jejich směsi. V těch případech, kde složka obsahující hydroxyskupinu esterů mastných kyselin je polyvalentní, může být složka obsahující hydroxyskupinu částečně nebo úplně esterifikována mastnou kyselinou nebo směsí mastných kyselin.

Složka polyhydrického alkoholu esterů mastných kyselin pro použití podle vynálezu je výhodně vybrána ze skupiny, kterou tvoří glycerol, 1,2-propandiol, 1,3-propandiol, diacylgalaktosylglycerol, diacyldigalaktosylglycerol, erythritol, xylitol, adonitol, arabitol, mannitol a sorbitol. Estery mastných kyselin vytvořených z takových polyhydrických alkoholů mohou být mono- nebo polyvalentní, jako například

dvojmocné, trojmocné apod., jsou výhodné monoestery mastných kyselin. Poloha polyvalentního alkoholu, na které je (jsou) navázána esterová vazba (vazby) může být kterákoliv možná poloha. V těch případech, kde ester mastné kyseliny je diester, triester, apod., mastné kyseliny esterů mastných kyselin mohou být stejné nebo odlišné. V nejvýhodnějším aspektu předkládaného vynálezu složka polyhydrického alkoholu je glycerol.

V těch případech, kde ester mastné kyseliny pro použití podle předkládaného vynálezu je vytvořen mezi hydroxykarboxylovou kyselinou (nebo jejím derivátem) a mastnou kyselinou (nebo jejím derivátem), složka hydroxykarboxylové kyseliny esterů mastných kyselin je výhodně vybrána ze skupiny, kterou tvoří kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová a kyselina mléčná.

Jak uvedeno výše, složka obsahující hydroxyskupinu esterů mastných kyselin pro použití podle předkládaného vynálezu může také být sacharid, jako je například monosacharid, jako například glukóza, mannóza, fruktóza, threóza, gulóza, arabinóza, ribóza, erythróza, lyxóza, galaktóza, sorbóza, altróza, talóza, idóza, rhamnóza nebo allóza. V těch případech, kde složka obsahující hydroxyskupinu je monosacharid, ester mastné kyseliny je výhodně monoester mastné kyseliny monosacharidu vybraného ze skupiny, kterou tvoří sorbóza, galaktóza, ribóza a rhamnóza.

Složka obsahující hydroxyskupinu esterů mastných kyselin pro použití podle vynálezu může také být derivát glycerylfosfátu, jako je například fosfolipid vybraný ze skupiny, kterou tvoří kyselina fosfatidová, fosfatidylserin, fosfatidylethanolamin, fosfatidylcholin, fosfatidylglycerol, fosfatidylinositol a difosfatidylglycerol.

Obzvláště zajímavé sloučeniny mající fosfolipidovou skupinu jsou sloučeniny, kde ester mastné kyseliny je ester

mastné kyseliny a derivátu glycerylfosfátu a mastná kyselina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina olejová, kyselina linolová, kyselina linolenová a kyselina behenová. Příklady těchto použitelných esterů mastných kyselin jsou diolelylfosfatidylcholin, dilaurylfosfatidylcholin, dimyristylfosfatidylcholin, dipalmitoylfosfatidylcholin, distearoylfosfatidylcholin, dibehenoylfosfatidylcholin, dimyristylfosfatidylethanolamin, dipalmitoylfosfatidylethanolamin, diolelylfosfatidylglycerol, dilaurylfosfatidylglycerol, dimyristoylfosfatidylglycerol, dipalmitoylfosfatidylglycerol, distearoylfosfatidylglycerol, dipalmitoylfosfatová kyselina a jejich směsi.

Většina esterů mastných kyselin pro použití podle vynálezu jsou dobře známé chemické sloučeniny, které jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny obvyklými esterifikačními postupy zahrnujícími např. reakci derivátu mastné kyseliny, jako je například odpovídající chlorid kyseliny se sloučeninou obsahující hydroxyskupinu (chráněnou vhodnými chránicími skupinami, je-li nezbytné) a následnou izolaci esteru mastné kyseliny, po odstranění jakékoliv chránicí skupiny, je-li nezbytné. Mnoho komerčně dostupných esterů mastných kyselin jsou použity v potravinářském a farmaceutickém průmyslu a obecně nejsou podnikány žádné kroky, aby byl získán přibližně 100% čistý ester mastné kyseliny. Jako příklad může být uvedeno, že glycerylmonooleát (Rylo MG 19®) od firmy Danisco Grindsted Ingredients A/S, Dánsko, je velmi čistý produkt obsahující přibližně 98 % (hmotnost/hmotnost) monoesterů, z nichž více než přibližně 80 % (hmotnost/hmotnost) (jako je například přibližně 92 % (hmotnost/hmotnost)) je glycerylmonooleát, zbylé monoestery jsou glycerylmonolinoleát, glycerylmonopalmitát a glycerylmonostearát. Produkty esterů mastných kyselin pro použití podle vynálezu mohou tedy být

směsi esterů mastných kyselin. Alternativní komerčně dostupný produkt glycerylmonooleátu, který může být použit, je Rylo MG 20® také od firmy Danisco.

Estery mastných kyselin mohou být příhodně glycerid nebo fosfolipid, sn-glycerol-3-fosfát, který byl esterifikován reakcí s mastnou kyselinou.

Obzvláště výhodné látky řídící rychlost uvolňování jsou glyceridy, mono-, di- a triglyceridy se zbytky mastných kyselin majícími mezi 6 a 22 atomy uhlíku, výhodněji mezi 16 a 22 atomy uhlíku. Monoglyceridy bohaté na zbytky nenasatovaných mastných kyselin majícími mezi 16 a 22 atomy uhlíku jsou obzvláště výhodné. Diglyceridy, jako je například glyceroldioleát, mohou také být příhodně použity jako látky řídící rychlost uvolňování v přípravcích podle vynálezu. Tyto posledně jmenované formulace mohou být založeny na přípravcích popsaných v patentu Spojených Států č. 5 807 573, který je zahrnutý formou odkazu v tomto textu a který popisuje přípravek s řízeným uvolňováním založený na glycerol-esteru, který je směs alespoň jednoho diacylglycerolu majícího řetězec nenasatované mastné kyseliny obsahující 16 až 22 atomů uhlíku a alespoň jednoho fosfolipidu vybraného ze skupiny, kterou tvoří glycerolfosfatidy a sfingofosfatidy. Glyceroldioleát, zejména spolu s lecitiny a/nebo fosfatidylcholinu, jsou výhodné pro použití v přípravcích podle předkládaného vynálezu.

Monoglyceridy, jako je například monoolein a monoglyceridové směsi bohaté na monoolein, jsou obzvláště výhodné pro použití v přípravcích podle vynálezu. Termínem monoolein je označen produkt, který se skládá převážně z glycerylmonooleátu (také známého jako glycerolmonooleát), ačkoliv mohou být přítomné různé další glyceridy kyseliny olejové a další mastné kyseliny. Dále v textu by měly být odkazy na glycerylmonooleát považovány také za odkazy

na monoolein a naopak. Přípravky podle vynálezu tedy výhodně obsahují glycerylmonooleát nebo glycerylmonolinoleát, je výhodný glycerylmonooleát.

Bylo zjištěno, že přípravky obsahující monoglycerid, jako je například glycerylmonooleát, obsahují také výhodně malou část diglyceridu, jako je například glyceroldioleát. Komerčně dostupné monoglyceridové produkty (např. Rylo MG 19®) mohou obsahovat malé množství diglyceridu, např. přibližně 0,5-2 %, většina zbytku je monoglycerid, přičemž je možná také přítomné velmi malé množství triglyceridu. Byly prováděny pokusy, kdy 2-9 % diglyceridu bylo přidáno k Rylo MG 19® (tato vyhlášená látka obsahovala 1,0% diglycerid a 98,7% monoglycerid) za vzniku přípravků, kde obsah monoglyceridu kolísal od 90,9-97,7 %.

Byl zkoumán disoluční profil těchto přípravků a překvapivě bylo zjištěno, že mírné množství diglyceridů (více než je obecně nalézáno v Rylo MG 19®) poskytovalo nejlepší výsledky. Tedy ve výhodném provedení obsahují přípravky podle vynálezu výhodně kromě monoglyceridu 2,5 až 6,5 %, výhodně 3 až 5,3 % (hmotnostních) diglyceridu. Obzvláště výhodné přípravky obsahují 97 až 94,5 % monoglyceridů a 3 až 5,5 % diglyceridů.

Výhodně polární lipidy jsou ty, které mají tekuté skupiny mastné kyseliny, spíše než krystalické. Skupiny mastné kyseliny jsou tedy výhodně nenasycené, spíše než sycené. Přípravky podle vynálezu mohou obsahovat směs mastných kyselin a/nebo molekul obsahujících mastné kyseliny, výhodně více než 5 nebo 10 %, výhodněji více než 20 %, nejvýhodněji více než 50 %, obzvláště více než 70 % skupin mastných kyselin je nenasyceno.

Místo toho, ale výhodně jako lipidovou část, jak je definováno výše, látka řídící rychlost uvolňování může obsahovat polymer.

Ve výhodných provedeních předkládaného vynálezu polymery modifikují rychlost, kterou je antagonist kortizolu uvolňován z formulace. Polymerní látky mohou působit jako obstrukční faktor uvolňování antagonisty kortizolu, např. omezováním difúze rozpuštěného antagonisty kortizolu z formulace. Výhodné polymery zahrnují polysacharidy. Vhodné polymery obsahují algináty, kyseliny polyakrylové (karbopoly), chitosan, karboxyvinylové polymery, celulózu a deriváty celulózy, jako je například hydroxypropylmethylcelulóza, vápenatá nebo sodná sůl karboxymethylcelulózy, mikrokrystalická celulóza, prášková celulóza a škrob a jejich deriváty.

Estery mastných kyselin a jejich směsi, obzvláště glyceridů, jsou výhodné látky řídící rychlost uvolňování podle vynálezu, ale formulace mohou výhodně dále obsahovat další lipidovou složku, obzvláště mastné kyseliny mající 16 až 26 atomů uhlíku, např. kyselina olejová.

Výhodné přípravky podle vynálezu tudíž obsahují estery mastných kyselin, obzvláště monoglycerid, jako je například monoolein spolu s kyselinou olejovou nebo sezamovým olejem a/nebo polymerem založeným na celulóze.

Přípravky mohou také obsahovat další účinné složky, a také jednoho nebo více antagonistů kortizolu. Tyto další účinné složky jsou vybrány v závislosti na léčené nemoci/chorobném stavu a samotném pacientovi. Růstový hormon, testosteron a estrogen (nebo jejich analogy nebo agens, která napodobují jejich aktivitu) mohou být příhodně společně podávány s antagonistou kortizolu, jako je například ketokonazol, při léčení metabolického syndromu. Společné podávání nevyžaduje, aby byly všechny složky přítomny v jedné formulaci, stejně jako stejný způsob podávání nemusí být vhodný ve všech případech.

Mohou být přidány další složky působící jako látky řídící rychlost uvolňování, a také další farmaceuticky přijatelné

nosiče, stabilizátory a modifikátory formulace. Ty jsou odborníkovi dobře známy a zahrnují modifikátory pH, antioxidanty a komplexující činidla a jejich příklady jsou dihydrát chloridu vápenatého, polyvinylalkohol, oxid titaničitý, fosforečnan vápenatý, chlorid sodný, kyselina chlorovodíková, galaktomannan, skleroglukan, kyselina citronová,  $\text{NaHPO}_4$  a dihydrát citrátu sodného.

Ve své nejjednodušší formě ale vynález poskytuje přípravek obsahující alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování a farmaceuticky účinné množství antagonisty kortizolu.

Přípravky podle vynálezu mohou obsahovat mezi 1 mg až 1000 mg antagonisty kortizolu, typicky mezi 50 mg až 800 mg, výhodně mezi 200 mg až 600 mg (např. 200 mg ketokonazolu). To může tvořit mezi 1 až 99 % (hmotnostní) celkového přípravku, typicky mezi 10 až 80 %, výhodně mezi 25 až 75 % (hmotnostní) celkového přípravku.

Nadměrná aktivita kortizolu je nalézána u velkého počtu chorobných stavů a přípravky podle vynálezu mohou být použity k léčení každého z nich. Terapeutické použití léků snižujících kortizol bylo uvažováno pro léčení stresu (Med. Hypothesis 13, 31-44, 1984) a antikortizolová terapie byla navrhována pro léčení rozsáhlého seznamu chorob, jako je například Cushingova nemoc/syndrom a depresivní onemocnění (Psychoneuroendocrinology 2 (dopl. 1) S3-10, 1997). Další onemocnění, která mohou být léčena přípravky podle vynálezu zahrnují onemocnění sdružená s androgeny, jako je například karcinom prostaty, hirsutismus a syndrom polycystických vaječníků. Tedy v dalším aspektu předkládaného vynálezu je poskytnut přípravek podle vynálezu, jak je definován v tomto textu, pro použití pro léčení kteréhokoliv chorobného stavu se vztahem ke zvýšené aktivitě kortizolu a/nebo aktivitě androgenů. Vhodné chorobné stavy jsou obecně ty, kde zvýšené hladiny cirkulujícího kortizolu a/nebo androgenů jsou alespoň částečně zodpovědné za

pozorované symptomy nebo vytvářejí rizikový faktor pro další chorobné stavy.

Přípravky podle vynálezu jsou ale obzvláště vhodné pro prevenci nebo léčení metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typu II nebo jejich symptomů a komplikací. Tedy v dalším výhodném provedení vynález poskytuje přípravek pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu obsahující alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování a farmaceuticky účinné množství antagonisty kortizolu pro použití v léčení metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typu II.

Termín „léčení“ označuje celkové nebo parciální zmírnění alespoň jednoho symptomu sdruženého s nemocí nebo jejími komplikacemi a odkazy na metabolický syndrom a diabetes mellitus typu II mohou být považovány jako odkazy na symptomy a komplikace s nimi sdružené. V dalším aspektu vynález poskytuje léčení metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typu II a symptomů a komplikací s nimi sdružených, toto léčení obsahuje podávání přípravku podle předkládaného vynálezu, jak je definován v tomto textu. Přípravky podle vynálezu jsou pro použití v léčení savců, konkrétně lidí.

Glycerylmonooleát byl popsán v minulosti pro použití ve formulacích s řízeným uvolňováním. Tato dříve popsaná použití se typicky týkají formulací, které jsou pro umístění v tělesných dutinách nebo místech, konkrétně v periodontální kapse, WO92/09272 a patent Spojených Států č. 5 262 164. Ale nyní bylo překvapivě zjištěno, že přípravky podle vynálezu, které obsahují látky řídící rychlost uvolňování, jako je například glycerylmonooleát, mohou být úspěšně podávány perorálně. Antagonista kortizolu je uvolňován požadovaným způsobem závislým na čase, jak přípravek prochází gastrointestinálním (GI) traktem a je tedy dostupný pro absorpci.

Bylo překvapivě zjištěno, že tyto přípravky při perorálním podávání poskytují žádoucí plazmatické hladiny antagonisty kortizolu. Absorpce účinné složky může probíhat v každém místě GI traktu. Mohou být použity známé metody, např. opatřením enterosolventně potažených tobolek kyselým puforem, aby se mířilo od prostředního do nižšího GI traktu. Ale bylo překvapivě zjištěno, že výborné absorpce antagonisty kortizolu může být dosaženo v žaludku po delší časové období. Polymery, které bobtnají, mohou být výhodně přidány k přípravku, aby povzbudily retenci přípravku v žaludku. Žaludek vyprazdňuje svůj obsah přes pylorus do tenkého střeva. Jestliže jsou tablety větší než pylorus, mohou zůstat v žaludku po dlouhou dobu. Kvůli snadnému polykání by tablety měly bobtnat v žaludku a dosáhnout rychle velkou velikost. Alternativně mohou být připraveny „plovoucí“ formulace, které mají sklon k tomu, aby byly zadrženy v žaludku dlouhou dobu, plovoucí na povrchu obsahu žaludku. Plovoucí formulace mohou být připraveny přidáním hydrokoloidů tvořících gel, jako je například HPMC a plnidla v tabletách o nízké denzitě.

Bylo velmi překvapivě pozorováno, že antagonistu kortizolu formulovaný podle předkládaného vynálezu, může také být absorbován ve střevě. V podmínkách vyššího pH střeva ve srovnání s žaludkem lze očekávat, že absorpce např. ketokonazolu bude ve střevě zanedbatelná. Ale tento náález představuje další prospěch předkládaného vynálezu, protože absorpce může být dokonce dále rozšířena, jestliže může probíhat v celém GI traktu nebo jeho většině.

Nižší plazmatické hladiny účinné látky jsou obecně pozorovány, když absorpce probíhá ve střevě, za určitých okolností to může být žádoucí, například když jsou nezbytné dávky s nižším vrcholem po delší dobu. Lymfatická absorpce může být významná ve srovnání s intestinální absorpcí a přípravky mohou být navrženy tak, aby ji zvýšily, třeba

zahrnutím kyseliny olejové. Kromě vlastností základních formulací, které mohou poskytnout překvapivou intestinální absorpci (např. formulace I v příkladu 7), může být poskytnut enterosolventní obal pro zvýšení absorpce spíše intestinální než gastrické.

I když formulace podle vynálezu mohou být podávány kterýmkoliv způsobem odborníkovi známým, např. orálním včetně bukálního a sublingválního, transdermálním, přes sliznici včetně nazálního, plicního, rektálního, vaginálního nebo parenterálního (včetně intravenózního, subkutánního nebo intramuskulárního), jsou výhodné perorální způsoby. Tedy ve výhodném provedení předkládaného vynálezu je poskytnut přípravek pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu obsahující alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování a farmaceuticky účinné množství antagonisty kortizolu, přípravek je upraven pro perorální podávání a výhodně (obzvláště, když antagonistu kortizolu je ketokonazol) umožňující nebo usnadňující to, že absorpce antagonisty kortizolu probíhá v podstatě v žaludku. Pro další antagonisty kortizolu může přípravek příhodně umožnit nebo usnadnit absorpci antagonisty kortizolu ve střevě.

Absorpce může probíhat v celém GI traktu, ale pro antagonisty kortizolu jako ketokonazol, většina (tj. více než 50 %, výhodně více než 60 %, výhodněji více než 80 nebo 90 %) antagonisty kortizolu, který cirkuluje v plazmě, byla výhodně absorbována v žaludku. Absorpce může probíhat lymfatickou nebo jaterní cestou.

Vhodné způsoby přípravy přípravků pro perorální podávání jsou odborníkovi známy. Formulace mohou být předloženy ve formě tablety, tobolky, prášku, sirupu, roztoku nebo suspenze, jsou výhodné tablety a tobolky. Přípravky podle vynálezu, které jsou výhodně v tuhé nebo polotuhé formě, mohou být příhodně zakryty v želatinové nebo podobné tobolce pro

perorální podávání. Tobolky mohou být tvrdé, jako je například želatinová tobolka velikosti 000, 43,000 Capsugel (Bornem, Belgie) nebo měkké, jsou výhodné tvrdé želatinové tobolky. Vhodné techniky opouzdření a tabletace jsou popsány v práci autorů Takada K. Et al. (Encycl. Controlled Drug Deliv. (1999) 698-728). Obecně tobolky fungují pouze jako přepravní obal pro účinnou složku a látku řídící rychlost uvolňování přípravku. Tobolka se stane permeabilní/rozpadne se nebo se oddělí brzy po podání lékové formy, typicky po 5 až 15 minutách a tudíž nepůsobí jako látka řídící rychlost uvolňování, jak je definována v tomto textu.

Jak je diskutováno výše, přípravky podle vynálezu jsou výhodně podávány v opouzdřené nebo tabletové formě. Tato formulace výhodně uchová v podstatě jednotnou formu při podávání a během řízeného uvolňování antagonisty kortizolu. Podávaná formulace typicky kolísá ve velikosti od 0,5 do 1,5 cm<sup>3</sup>, výhodně přibližně 1 cm<sup>3</sup>, ke které každá tobolka přispívá zanedbatelným objemem. Formulace se může rozpadnout na několik kusů, např. 2 nebo 3, ale každý kousek zůstane v podstatě kulatý. Fakt, že formulace může zůstat více nebo méně intaktní (po ztrátě tobolky, kdy je důležité), je užitečný, když je formulace navržena tak, aby byla držena v žaludku. Také to znamená, že přípravek má minimální kontakt se sliznicí GI traktu, v podstatě kulatá a poněkud velká léková forma má pouze velmi malé procento svého povrchu v kontaktu se sliznicí. Všechny bioadhezivní vlastnosti látky řídící rychlost uvolňování nebo kterékoli další složky přípravku jsou tedy do značné míry bezvýznamné a složky formulace nejsou vybírány pro své bioadhezivní vlastnosti. Bioadhezivní formulace obecně obsahují malé částice nebo jsou jinak navrženy pro maximalizaci kontaktu se sliznicí.

Přípravky mohou být formulovány kteroukoliv metodou v oboru známou a vhodné metody jsou popsány v příkladech.

Příhodně je homogenní disperze antagonisty kortizolu a látky řídící rychlost uvolňování připravena nad teplotou tání přípravku, který pak může ztuhnout. Alternativně látka řídící rychlost uvolňování může být zmrazena a pak rozemleta na jemný prášek před smícháním s antagonistou kortizolu a kterýmkoliv dalším excipientem v suché formě za vzniku homogenní formulace.

V dalším aspektu předkládaný vynález tedy poskytuje způsob výroby přípravku pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu, tento způsob obsahuje smíchání antagonisty kortizolu s látkou řídící rychlost uvolňování, výhodně za vzniku homogenní formulace.

Glycerolmonooleát a podobné sloučeniny byly popsány pro použití jako bioadhezivní látky. Příklady publikací, které to vykazují, jsou uvedeny v patentu Spojených Států č. 5 955 502, Nielsen et al. A WO 98/47487, Nielsen et al.

WO 95/25715, Hansen et al., popisuje použití esterů mastných kyselin jako bioadhezivních látek pro aplikaci na sliznice nebo přes sliznice, včetně gastrointestinální sliznice. WO 98/47487, Nielsen et al. Popisuje bioadhezivní přípravky obsahující určité strukturní složky jako aditiva k látce, výhodně esteru mastné kyseliny, která je schopná vytvořit jeden nebo více lyotropních tekutých krystalů. WO 97/1352, Nielsen et al., popisuje bioadhezivní přípravek obsahující agens proti viru herpes vmíchané do bioadhezivní matrice založené na esteru mastné kyseliny schopného vytvořit fázi lyotropních tekutých krystalů.

Vynález je dále popsán neomezující příklady s odkazem na následující obrázky

Popis obrázků

Obrázek 1 ukazuje profily disoluční rychlosti přípravků podle vynálezu ve srovnání s Nizoralem® (Fungoral).

Obrázek 2 ukazuje plazmatické profily u zdravých humánních pacientů podle příkladu 7 pro formulaci E v tabulce 3.

Obrázek 3 ukazuje průměrný plazmatický profil u pacientů pro formulaci E v tabulce 3 ve srovnání s Nizoralem.

Obrázek 4 ukazuje plazmatické profily u zdravých humánních pacientů podle příkladu 7 pro formulaci F v tabulce 3.

Obrázek 5 ukazuje průměrný plazmatický profil u pacientů pro formulaci F v tabulce 3 ve srovnání s Nizoralem.

Obrázek 6 ukazuje plazmatické profily u zdravých humánních pacientů podle příkladu 7 pro formulaci v tabulce 3.

Obrázek 7 ukazuje průměrný plazmatický profil u pacientů pro formulaci I v tabulce 3 ve srovnání s Nizoralem.

Obrázek 8 ukazuje plazmatické profily u zdravých humánních pacientů podle příkladu 7 pro formulaci J v tabulce 3.

Obrázek 9 ukazuje průměrný plazmatický profil u pacientů pro formulaci J v tabulce 3 ve srovnání s Nizoralem.

Obrázek 10 ukazuje plazmatické profily u zdravých humánních pacientů podle příkladu 7 pro formulaci A v tabulce 3.

Obrázek 11 ukazuje průměrný plazmatický profil u pacientů pro formulaci A v tabulce 3 ve srovnání s Nizoralem.

Obrázek 12 ukazuje plazmatické profily u zdravých humánních pacientů podle příkladu 7 pro formulaci B v tabulce 3.

Obrázek 13 ukazuje průměrný plazmatický profil u pacientů pro formulaci B v tabulce 3 ve srovnání s Nizoralem.

Obrázek 14 ukazuje korelaci *in vitro/in vivo* pro formulace J, E a F podle tabulky 3 mezi *in vitro* časem rozpuštění (uvolnění) 50 % ( $t_{50\%}$ ) dávky a *in vivo* časovým parametrem dosažení 50% maximální plazmatické koncentrace ( $t_{p\ 0,5}$ ). Jako referenční sloučenina byl použit Nizoral® 200 mg (data pro okamžité uvolňování (IR) produktu z prací Huang, Y.C. Et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 1986, 30(2): p. 206-10 a Daneshmend, T. K. Et al. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1986. 18(2): p. 289-91). Přerušované křivky ukazují 95% interval spolehlivosti lineární regrese (plná čára).

Obrázek 15 ukazuje profily disoluční rychlosti přípravků podle příkladu 9.

Obrázek 16 ukazuje profily disoluční rychlosti přípravků podle příkladu 10.

Obrázek 17 ukazuje profily disoluční rychlosti přípravků podle příkladu 11.

Příklady provedení vynálezu

V příkladech byly použity následující látky:

Tabulka 1

## Excipienty

| Excipienty                       | zkratka           | Dodavatel                | Kvalita |
|----------------------------------|-------------------|--------------------------|---------|
| Glycerolmonooleát                | GMO               | Danisco Ingr.            |         |
| Glyceroldioleát                  | GDO               | Danisco Ingr.            |         |
| Fosfatidylcholin                 | PC                | Lucas Mayer              |         |
| Sezamový olej                    | SO                | Apoteksbolaget           | Ph Eur  |
| Ketokonazol                      | KC                | Gufic Health Care<br>Ltd |         |
| Kyselina olejová                 | OA                | Kebo Lab                 |         |
| Hydroxypropylmethyl-<br>celulóza | HPMC              | Sigma                    | USP     |
| Karboxymethylcelulóza<br>sodná   | SCMC              | Sigma                    | USP     |
| Carbopol 934 P Grade             | CP                | BF Goodrich              | Ph      |
| Sacharóza                        |                   | Sigma                    | USP     |
| Alginát sodný/Kelgin<br>LV       | Na-Alg            | Kelco                    |         |
| Dihydrát chloridu<br>vápenatého  | CaCl <sub>2</sub> | Apoteksbolaget           | Ph Eur  |
| Polyvinylalkohol                 | PVA               | Sigma                    | USP     |
| Oxid titaničitý                  | TiO               | Sigma                    |         |
| Fosfát vápenatý                  | TriCaP            | Merck                    | BP      |
| Voda pro injekce                 | WFI               | Braun                    | Ph Eur  |
| Chlorid sodný                    | NaCl              | Merck                    | pa      |
| Kyselina<br>chlorovodíková, 37%  | HCl               | Merck                    | pa      |

|                              |                    |                   |        |
|------------------------------|--------------------|-------------------|--------|
| Galaktomannan                |                    | Pentapharm Ltd    |        |
| Skleroglukan                 |                    | Alban Muller Int. |        |
| Kyselina citronová           | CA                 | Apoteksbolaget    | Ph Eur |
| Hydrogenfosforečnan<br>sodný | NaHPO <sub>4</sub> | Merck             | pa     |
| Dihydrát citrátu<br>sodného  | NaCA               | Merck             | pa     |

## Roztoky

Simulovaná žaludeční šťáva

2,0 g NaCl + 7 ml HCl, dýmavá 37%, naředěna na 1000 ml destilovanou vodou.

Pufir s citrátem sodným, pH 1

21,1 ml 0,1M NaCA a 88,9 ml 0,1M HCl bylo smícháno a pH upraveno na 1,0 s 1M NaOH.

Pufir s citrátem a fosfátem, pH 7

Bylo smícháno 7,0 ml 0,1M CA a 33,0 ml 0,2M NaHPO<sub>4</sub>.

Ostatní

Tvrdé želatinové tobolky, velikost 000, Capsugel

**Příklad 1**

Ketokonazol, USP stupeň čistoty, byl vmíchán do roztaveného glyceroldioleátu ve 40 °C v následujícím poměru:

| Složka:          | Hmotnostní %: |
|------------------|---------------|
| ketokonazol      | 20            |
| glyceroldioleát  | 48            |
| fosfatidylcholin | 32            |

Výše uvedená formulace může být připravena několika alternativními způsoby. Jeden způsob je tento: fosfatidylcholin je rozpuštěn v ethanolu (95%), ke kterému je přidán glyceroldioleát. Takto získaná směs byla lyofilizována, dokud nebylo dosaženo konstantní hmotnosti. Směs byla zahřívána na 40 °C a byl přidán ketokonazol. Pak byla formulace zpracovávána, dokud nebyla získána homogenní směs a směs byla plněna do tvrdých želatinových tobolek (43 000 Capsugel®). Homogenita ketokonazolu byla určována pomocí HPLC.

## Příklad 2

Rozpustnost ketokonazolu v glycerolmonooleátu byla určována ve 37°C podle následující metody. Vzorky 2 g ketokonazolu (USP stupeň čistoty) a glycerolmonooleátu byly smíchány v různých poměrech a bylo přidáno magnetické míchadlo ve 37°C. Vzorky obsahující 1, 3 a 5 hmotnostních procent ketokonazolu byly kompletně rozpuštěny po méně jak 18 hodinách, ale déle než po 2 hodinách. Vzorky obsahující 3 hmotnostní procenta ketokonazolu byly téměř homogenní po 48 hodinách, po této době již nenastala ve vzorku žádná další změna. Ve vzorcích obsahujících 5 hmotnostních procent ketokonazolu ukazovala přítomnost krystalů ketokonazolu, že nebyl kompletně rozpuštěn. Tedy ve 37°C měl ketokonazol omezenou rozpustnost v glycerolmonooleátu. Byla stanovena mezi 1 a 3 hmotnostními procenty.

Ketokonazol, USP stupeň čistoty, byl vmíchán do roztaveného GMO ve 40 °C v následujícím poměru:

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 80            |

Výše uvedená formulace může být připravena různými způsoby. Jeden způsob je tento: ketokonazol byl přidán do roztaveného glycerolmonooleátu a směs byla míchána ve 40 °C, dokud nebyla získána homogenní směs. Jeden gram směsi pak byl plněn do tvrdých želatinových tobolek (43 000).

Homogenita ketokonazolu byla určována pomocí HPLC.

### Příklad 3

Ketokonazol, USP stupeň čistoty, byl vmíchán do glycerolmonooleátu a sezamového oleje ve 40 °C v následujícím poměru:

| Složka:           | Hmotnostní: |
|-------------------|-------------|
| ketokonazol       | 20          |
| glycerolmonooleát | 70,4        |
| Sezamový olej     | 9,6         |

### Příklad 4

Rozpustnost ketokonazolu v kyselině olejové byla stanovována při teplotě místnosti s použitím metody popsané v příkladu 1. Vzorke obsahující 5, 10, 15 a 33 hmotnostních

procent ketokonazolu byly smíchány s kyselinou olejovou a výskyt nerozpuštěného ketokonazolu byla zkoumána po 24 a 48 hodinách. Po 24 hodinách vzorky obsahující 5 hmotnostních procent ketokonazolu byly kompletně rozpuštěny a po 48 hodinách vzorky obsahující 10 hmotnostních procent ketokonazolu byly kompletně homogenní a všechen ketokonazol byl rozpuštěn. Bylo stanoveno, že rozpustnost ketokonazolu v kyselině olejové je přibližně 10 hmotnostních procent.

ketokonazol, USP stupeň čistoty, byl vmíchán do různých směsí glycerolmonooleátu a kyseliny olejové v následujících poměrech:

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 70            |
| kyselina olejová  | 10            |

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 60            |
| kyselina olejová  | 20            |

#### Příklad 5

Byly také připraveny následující přípravky podle vynálezu:

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 70,4          |
| Sezamový olej     | 9,6           |

| Složka:                     | Hmotnostní %: |
|-----------------------------|---------------|
| ketokonazol                 | 20            |
| glycerolmonooleát           | 78            |
| hydroxypropylmethylcelulóza | 2             |

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 79            |
| alginát sodný     | 1             |

S alginátem sodným (Kelgin-LV, Kelco):

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 58            |
| alginát sodný     | 1             |
| kyselina olejová  | 21            |

S alginátem sodným (Kelgin-LV, Kelco) a chloridem vápenatým:

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 58            |
| alginát sodný     | 1             |
| chlorid vápenatý  | 2             |

Roztavený a mletý glycerolmonooleát

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 56            |
| alginát sodný     | 1             |
| chlorid vápenatý  | 2,5           |
| kyselina olejová  | 21            |

S hydroxypropylmethylcelulózou (Sigma, USP stupeň čistoty):

| Složka:                     | Hmotnostní %: |
|-----------------------------|---------------|
| ketokonazol                 | 20            |
| glycerolmonooleát           | 74            |
| alginát sodný               | 1             |
| chlorid vápenatý            | 3,3           |
| hydroxypropylmethylcelulóza | 2             |

S karboxymethylcelulózou sodnou (Sigma, USP stupeň čistoty):

| Složka:                     | Hmotnostní %: |
|-----------------------------|---------------|
| ketokonazol                 | 20            |
| glycerolmonooleát           | 75            |
| alginát sodný               | 1             |
| chlorid vápenatý            | 2,5           |
| karboxymethylcelulóza sodná | 2             |

S karbopolem 934P (BF Goodrich):

| Složka:           | Hmotnostní %: |
|-------------------|---------------|
| ketokonazol       | 20            |
| glycerolmonooleát | 74            |
| alginát sodný     | 1             |
| chlorid vápenatý  | 2,6           |
| Carbopol          | 2             |

#### Příklad 6

Disoluční profil ketokonazolu z maticí látek kontrolujících rychlost uvolňování plněných v tvrdých želatinových tobolkách byl zjišťován pro některé z výše uvedených přípravků (a dalších) s použitím USP přístroje 1

(disoluční přístroj dle lékopisu USA) vybaveného monitorováním UV spektroskopii v 254 nm.

Formulace byly připraveny jednou z následujících dvou metod.

S použitím zmrazeného GMO

GMO a třecí miska byly přes noc vloženy do mrazáku. Poté byl GMO rozdrčen na úplně jemný prášek. Prášek GMO byl smíchán se suchými látkami, jako jsou KC, NaAlg,  $\text{CaCl}_2$ , HPMC, SCMC a/nebo CP za vzniku homogenní formulace. Do každé tobolky byl vložen 1 g formulace. Tobolky byly skladovány v lednici, dokud nebyly provedeny disoluční testy.

S použitím roztaveného GMO

GMO byl roztaven ve 40 C a smíchán s látkami, jako jsou KC, OA, NaAlg,  $\text{CaCl}_2$ , HPMC, SCMC a/nebo CP za vzniku homogenní formulace. Formulace byla chlazená v lednici, dokud nezhoustla a bylo snadné ji injikovat stříkačkou. Tobolky byly plněny 1 g formulace a skladovány v lednici, dokud nebyly provedeny disoluční testy.

Roztoky použité jako média byly připraveny takto: USP XIII simulovaná žaludeční šťáva (Simulated Gastric Fluid-SGF) bez pepsinu: 2,0 g NaCl + 7 ml HCl, dýmavá 37%, naředěno do 1000 ml destilovanou vodou. Výsledná SGF měla pH 1,2. Pufř s citrátem sodným, pH 1: bylo smícháno 21,1 ml 0,1 M NaCA a 88,9 ml 0,1M HCl a pH bylo upraveno na 1,0 s 1M NaOH. Pufř s citrátem a fosfátem pH 7: bylo smícháno 7,0 ml 0,1M CA a 33,0 ml 0,2M  $\text{NaHPO}_4$ .

Kromě toho byly prováděny vizuální studie schopnosti bobtnat a vztlak výše uvedených a dalších přípravků. Vizuální studie byly prováděny v láhvích obsahujících 50 ml SGF, předeřtávané na 37 C. Láhve byly uloženy na třepačku při malé

rotující rychlosti 150-200 rpm a na dno láhví byly spuštěny tobolky. Byly spuštěny stopky a studován vztlak a bobtnání.

Výsledky těchto pokusů jsou shrnuty v tabulce 2 níže a na obr. 1.

Tabulka 2

| Složení formulace<br>(%, hmotnost/hmotnost)                 | Čas (h)<br>50%<br>uvolnění | Vizuální studie<br>tobolky v SGF<br>ve 37°C |   |
|---|----------------------------|---|---|
|   |                            | Bobtnání<br><30 min                         | Vztlak  |
| GMO/KC<br>80/20   | 0,8                        | Málo  | Vznáší se                                     |
| GMO/KC/OA<br>60/20/20 <sup>1</sup><br>70/20/10 <sup>1</sup> | 2,2<br>1,8                 | Málo<br>Málo                                | Vznáší se<br>Vznáší se                        |
| GMO/KC/HPMC<br>78/20/2 <sup>1</sup>                         | 1,6                        | Málo  | Vznáší se                                     |
| GMO/KC/HPMC/TriCaP<br>67/20/3/10                            |                            | Málo  | Vznáší se                                     |
| GMO/KC/OA/HPMC<br>67/20/11/2                                |                            | Málo  | Vznáší se                                     |
| GMO/KC/OA/HPMC/TiO <sub>2</sub><br>57/20/11/2/10            |                            | Málo  | Potápí se                                     |
| GMO/KC/OA/HPMC/TriCaP<br>63/20/5/2/10<br>57/20/11/2/10      |                            | Málo<br>Málo                                | Vznáší se<br>Potápí se                        |
| GMO/KC/HPMC/TriCaP/Skleroglukan<br>61/20/2/15/2,6           |                            | Málo  | Potápí se                                     |
| GMO/KC/HPMC/TriCaP/Galaktomannan<br>60/20/2/15/3            |                            | Málo  | Vznáší se                                     |
| GMO/KC/SCMC<br>78/20/2                                      |                            | Málo  | Nejdříve<br>se<br>potápí,<br>pak se<br>vznáší |
| GMO/KC/SO<br>70,4/20/9.6                                    | 1,6                        | Nepouži-<br>telné<br>(rozpadá<br>se)        | Vznáší se                                     |
| GMO/KC/karbopol<br>78/20/2                                  |                            | Málo  | Vznáší se                                     |

|  |     |                              |           |
|--|-----|------------------------------|-----------|
| GMO/KC/NaAlg<br>79/20/1 <sup>2</sup>   | 1,5 | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/OA<br>58/20/1/21 <sup>1</sup>   | 2,0 | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/OA/HPMC/TriCaP<br>56/20/1/11/2/10                                     |     | Málo                         | Potápí se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub><br>76/20/1/2 <sup>1</sup><br>76/20/1/2 <sup>2</sup> | 2,1 | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /OA<br>56/20/1/2,5/21 <sup>1</sup>                  | 3,5 | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /HPMC<br>74/20/1/3,3/2 <sup>2</sup>                 | 5,4 | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /HPMC/PVA<br>70/20/1/2,5/2/5                        |     | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /HPMC/TiO <sub>2</sub><br>70/20/1/2,5/2/5           |     | Nepoužitelné<br>(rozpadá se) | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /HPMC/sacharóza<br>70/20/1/2,6/2/5 <sup>1</sup>     |     | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /SCMC<br>75/20/1/2,5/2 <sup>2</sup>                 | 5,1 | Málo                         | Vznáší se |
| GMO/KC/NaAlg/CaCl <sub>2</sub> /karbopol<br>74/20/1/2,6/2                          | 4,8 | Málo                         | Vznáší se |
| GDO/PC/KC<br>48/16/20  | 6,5 | Málo                         | Vznáší se |

1 = vytvořeno s použitím roztaveného GMO

2 = vytvořeno s použitím zmraženého GMO

### Příklad 7

Aby se určila jednotlivá perorální dávka, bezpečnost, tolerance a farmakokinetický profil šest formulací (200 mg ketokonazolu), byla prováděna třicetná křížová pilotní studie, Fáze I, s jednou večerní perorální dávkou, alternativní skupinová studie na dvanácti lidských dobrovolnících. Dávka byla podávána v tvrdých želatinových

tobolkách. Vzorky krve byly odebírány před podáním dávky, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 12, 16 a 18 hodin po podání dávky.

Formulace podle tabulky 3 byly plněny do tvrdých želatinových tobolek (43 000). Formulace A a B byly podávány jako enterosolventní tvrdé želatinové tobolky s použitím Eudragitu jako obalové látky. Tyto mohou být tedy považovány za "intestinální" formulace, tj. jsou cíleny pro uvolňování účinné látky pro absorpci ve střevech. Enterosolventní obal odolává žaludečním šťávám a tudíž  $t_{max}$  je zvýšena proti té, kterou by vyvolal GMO a další látky kontrolující rychlost uvolňování. Další formulace jsou "gastrické" formulace, protože nejsou vyráběny tak, aby byly rezistentní na žaludeční šťávy.

Obalování bylo prováděno na plněných tobolkách. *In vitro* uvolňování, jak bylo popsáno v příkladu 6, při kterém byly obalené tobolky nejdříve vloženy do simulovaného gastrického média (pH 1,2) po dobu 2 hodin, a pak bylo médium změněno na simulovanou intestinální tekutinu (pH 7,7), prokázalo rozpuštění ketokonazolu v druhém uvedeném médiu, ale ne v kyselém médiu. Jak bylo u ketokonazolu očekáváno, (je rozpustný v pH nižším než 3), množství rozpuštěného ketokonazolu bylo v podstatě stejné ve srovnání s rozpouštěním ketokonazolu, míchaného podle vynálezu, z neobalených tobolek.

Způsob určování hladin ketokonazolu v plazmě byl založen na způsobu pospaném autory Kay Hay Yuen a Kok Khiang Peh, *Journal of Chromatography B*, 715 (1998) 436-440.

Výsledky jsou ukázány v tabulce 3 níže a na obrázcích.

Tabulka 3

| Referenční písmeno formulace:<br>složení         | Průměrný čas plazmatické<br>koncentrace ketokonazolu ><br>100 ng/ml (min ± sd) |
|--|--|
| E: GMO/HPMC/TriCaP/KC<br>(63/2/15/20)            | 250±95 (n = 6)   |
| F: GMO/NaAlg/KC<br>(79/1/20)                     | 180±105 (n = 6)  |
| I: GMO/OA/HPMC/NaAlg/TriCaP/KC<br>(52/2/1/20/20) | 220±135 (n = 6)  |
| J: GMO/KC<br>(80/20)                             | 195±130 (n = 6)  |
| A: GMO/OA/KC<br>(70/20/10)                       | 360±85 (n = 5)   |
| B: GMO/OA/KC<br>(59/21/20)                       | 345±225 (n = 6)  |

Navíc žádný z pacientů neuváděl žádné vedlejší účinky. Při použití Nizoralu je běžným nepříznivým účinkem gastrointestinální iritace.

Některé výsledky ukázaly podstatnou absorpci ketokonazolu ve střevu, viz pacienta 1 formulací F a pacienta 8 formulace E a I. Tyto formulace nebyly cíleny do střev a přesto plazmatické hladiny ketokonazolu jsou stejné velikosti, jak by bylo očekáváno u jedinců léčených formulacemi cílenými na střeva. Tato intestinální absorpce je překvapivá, ale za určitých okolností může být prospěšná. Formulace, která umožnila intestinální absorpci, může být podávána společně s formulací poskytující gastrickou absorpci.

Farmakokinetické vlastnosti těchto formulací byly dále zkoumány a výsledky jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5 níže.

Tabulka 4

| Parametr                            | Formulace      |                |                |                |                |                |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                     | A              | B              | E              | F              | I              | J              |
| N                                   | 5              | 6              | 6              | 6              | 6              | 6              |
| $C_{max}$<br>(ng/ml)                | 792,20         | 959,72         | 2278,35        | 2074,00        | 1900,58        | 2550,05        |
| $\pm$ SD                            | $\pm 361,566$  | $\pm 799,452$  | $\pm 1358,281$ | $\pm 885,778$  | $\pm 1092,738$ | $\pm 934,900$  |
| Min                                 | 472,70         | 263,80         | 876,90         | 880,10         | 721,10         | 1048,90        |
| Median                              | 743,10         | 674,30         | 1898,20        | 2002,20        | 1662,65        | 2415,40        |
| Max                                 | 1403,50        | 2300,50        | 4715,90        | 3369,90        | 3952,30        | 3616,80        |
| CV%                                 | 45,6           | 83,3           | 59,6           | 42,7           | 57,5           | 36,7           |
| $t_{max}$ (h)                       | 8,80           | 8,00           | 6,17           | 5,50           | 7,67           | 5,75           |
| $\pm$ SD                            | $\pm 1,789$    | $\pm 2,191$    | $\pm 1,835$    | $\pm 2,168$    | $\pm 0,816$    | $\pm 1,782$    |
| Min                                 | 8,00           | 6,00           | 3,00           | 3,00           | 6,00           | 2,50           |
| Median                              | 8,00           | 8,00           | 6,00           | 5,00           | 8,00           | 6,00           |
| Max                                 | 12,00          | 12,00          | 8,00           | 8,00           | 8,00           | 8,00           |
| CV%                                 | 20,3           | 27,4           | 29,8           | 39,4           | 10,6           | 31,0           |
| AUC(0-t <sub>z</sub> )<br>(ng.h/ml) | 4312,15        | 3807,66        | 12068,10       | 10236,20       | 10447,79       | 12500,44       |
| $\pm$ SD                            | $\pm 3130,644$ | $\pm 2982,569$ | $\pm 9082,754$ | $\pm 3918,934$ | $\pm 8742,368$ | $\pm 4408,601$ |
| Min                                 | 892,50         | 527,60         | 3985,70        | 3689,79        | 2973,87        | 4561,06        |
| Median                              | 4660,58        | 3851,25        | 10125,53       | 10265,18       | 7639,92        | 13165,88       |
| Max                                 | 9091,27        | 8524,96        | 29178,95       | 14548,73       | 27340,06       | 16707,76       |
| CV%                                 | 72,6           | 78,3           | 75,3           | 38,3           | 83,7           | 35,3           |

AUC (oblast pod křivkou) = oblast pod křivkou koncentrace v plazmě/krevi v závislosti na čase od času nula do času t (AUC<sub>0t</sub>), kde t je poslední časový bod s měřitelnou koncentrací.

Tabulka 5

| Parametr                     | E         | F         | I                  | J         |
|------------------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|
| $t_{50\%}$ (h)               | 4,23      | 2,44      | 18,41 <sup>a</sup> | 1,87      |
| $t_{first}$ (h)              | 3,58      | 2,58      | 3,25               | 2,75      |
| ± SD                         | ±1,23     | ±1,48     | ±1,93              | ±1,782    |
| $t_{last}$ (h)               | 15,2      | 14,5      | 14,7               | 14,7      |
| ± SD                         | ±1,84     | ±1,22     | ±1,63              | ±1,07     |
| $t_{>100}$ (h)               | 9,50      | 9,67      | 9,33               | 10,1      |
| ± SD                         | ±3,55     | ±2,56     | ±4,71              | ±2,56     |
| $t_{max}$ (h)                | 6,17      | 5,50      | 7,67               | 5,75      |
| ± SD                         | ±1,835    | ±2,618    | ±0,816             | ±1,782    |
| $C_{max}$ (ng/ml)            | 2278,35   | 2074,00   | 1900,58            | 2550,05   |
| ± SD                         | ±1358,281 | ±855,788  | ±1092,738          | ±934,900  |
| AUC (0- $t_z$ )<br>(ng.h/ml) | 12068,10  | 10236,20  | 10447,79           | 12500,44  |
| ± SD                         | ±9082,754 | ±3918,934 | ±8742,386          | ±4408,601 |

<sup>a</sup>je očekáváno, že pouze přibližně 50 % je uvolňováno při rovnovážném stavu.

Aritmetické průměry použité ve výše uvedených tabulkách jsou definovány následovně:

$t_{50\%}$  je čas vyžadovaný pro to, aby byla *in vitro* uvolněna polovina dávky.

$t_{>100}$  je čas, kdy plazmatická hladina dosáhla nad limit detekce

$t_{first}$  je definován jako aritmetický průměr mezi posledním časovým bodem vzorku před výskytem ketokonazolu v plazmě a prvním časovým bodem vzorku, kdy byl ketokonazol detekován v plazmě.

$t_{p0,5}$  je časový úsek, po který je dosaženo poloviny maximální plazmatické koncentrace

$t_{last}$  je analogický k  $t_{first}$ , je definovaný jako aritmetický průměr mezi posledním časovým bodem vzorku s detekovatelným množstvím ketokonazolu a prvním okamžikem, kdy plazmatická

koncentrace ketokonazolu ve vzorku je pod limitem detekce (<100 ng/ml).

$t_{max}$  je definován podle standardního používání ve farmakokinetických studiích, tj., jako čas, kdy byla pozorována maximální plazmatická koncentrace  $C_{max}$ .

$C_{max}$  (ng/ml) je definována jako nejvyšší zjištěná plazmatická hladina.

### Příklad 8

Přípravky s modifikovaným uvolňováním J, E a F obsahující 200 mg ketokonazolu podle příkladu 7 byly testovány na korelaci *in vitro/in vivo* mezi časem *in vitro* pro rozpuštění (uvolnění) 50% dávky a *in vivo* časem pro dosažení 50% plazmatické koncentrace. Toto je odborníkům známo jako hladina C funkčního vztahu, který umožňuje předpovídat *in vivo* chování z disolučních dat. Výsledky jsou ukázány na obrázku 14. Z lineární regrese dat bylo zjištěno, že

$$t_{p0,5} = 1,203 + 0,85 t_{50\%}$$

$t_{p0,5}$  = čas pro dosažení 50% maximální *in vivo* plazmatické koncentrace

$t_{50\%}$  = čas pro uvolnění 50 % dávky *in vitro*.

### Příklad 9

Přípravky jako J, E a F v příkladu 7, ale místo ketokonazolu obsahující antagonistu kortizolu aminoglutethimid (registrační číslo CAS 125-84-8) byly smíchány podle příkladu 2. Formulace byly plněny do tvrdých želatinových tobolek a pak testovány na *in vitro* rozpustnost v simulované žaludeční

tekutině podle příkladu 6, přičemž byl používán Orimeten® 250 mg, jako referenční produkt s okamžitým uvolňováním. Výsledky jsou ukázány na obrázku 15.

Tabulka 6

| Formulace                                       | Přípravek (hmotnost/hmotnost %) |     |         |      |        |
|---|---------------------------------|-----|---------|------|--------|
|   | Aminoglutethimid                | GMO | Na-alg. | HPMC | TriCaP |
| J   | 20                              | 80  | -       | -    | -      |
| F   | 20                              | 79  | 1       | -    | -      |
| E   | 20                              | 63  | -       | 2    | 15     |
| Referenční produkt s okamžitým uvolňováním léku |                                 |     |         |      |        |
| Orimeten® tablety 250 mg (aminoglutethimid)     |                                 |     |         |      |        |

#### Příklad 10

Přípravky jako J, E a F v příkladu 7, ale místo ketokonazolu obsahující antagonistu kortizolu cimetidin (registrační číslo CAS 51481-61-9) byly smíchány podle příkladu 2. Formulace byly plněny do tvrdých želatinových tobolek a pak testovány na *in vitro* rozpustnost v simulované žaludeční tekutině podle příkladu 6, přičemž byl používán Acinil® 200 mg, jako referenční produkt s okamžitým uvolňováním. Výsledky jsou ukázány na obrázku 16.

Tabulka 7

| Formulace                                       | Přípravek (hmotnost/hmotnost %) |     |         |      |        |
|---|---------------------------------|-----|---------|------|--------|
|   | Cimetidin                       | GMO | Na-alg. | HPMC | TriCaP |
| J   | 20                              | 80  | -       | -    | -      |
| F   | 20                              | 79  | 1       | -    | -      |
| E   | 20                              | 63  | -       | 2    | 15     |
| Referenční produkt s okamžitým uvolňováním léku |                                 |     |         |      |        |
| Acinil® tablety 200 mg (cimetidin)              |                                 |     |         |      |        |

**Příklad 11**

Přípravky jako J, E a F v příkladu 7, ale místo ketokonazolu obsahující antagonistu kortizolu metyrapon (registrační číslo CAS 54-36-4) byly smíchány podle příkladu 2. Formulace byly plněny do tvrdých želatinových tobolek a pak testovány na *in vitro* rozpustnost v simulované žaludeční tekutině podle příkladu 6, přičemž byl používán Metopiron® 250 mg, jako referenční produkt s okamžitým uvolňováním. Výsledky jsou ukázány na obrázku 17.

Tabulka 8

| Formulace                                       | Přípravek (hmotnost/hmotnost %) |     |         |      |        |
|---|---------------------------------|-----|---------|------|--------|
|   | Metyrapon                       | GMO | Na-alg. | HPMC | TriCaP |
| J   | 20                              | 80  | -       | -    | -      |
| F   | 20                              | 79  | 1       | -    | -      |
| E   | 20                              | 63  | -       | 2    | 15     |
| Referenční produkt s okamžitým uvolňováním léku |                                 |     |         |      |        |
| Metopiron® tablety 250 mg (metyrapon)           |                                 |     |         |      |        |

**Příklad 12**

*In vitro* uvolňování přípravků s okamžitým uvolňováním Orimetenu®, Acinilu® a Metopironu® je podobné Nizoralu®, tj. čas uvolňování 50 % léku je kratší nebo mnohem kratší než 30 minut (pro vzorky na obrázcích 15, 16 a 17 to je 10 minut).

Jako příklad, přípravek s okamžitým uvolňováním Acinil® je charakterizován 70% biologickou dostupností a doba pro dosažení vrcholové plazmatické koncentrace u lidí je 1 až 2 hodiny. Farmakokinetické parametry jsou tedy podobné Nizoralu®. Jako další příklad, přípravek s okamžitým uvolňováním Orimeten® je charakterizován 90% biologickou dostupností a doba pro dosažení vrcholové plazmatické koncentrace u lidí je kratší nebo se rovná 2 hodinám. Farmakokinetické parametry jsou tedy podobné Nizoralu®. Přípravek s okamžitým uvolňováním Metopiron® je charakterizován rychlou absorpcí z gastrointestinálního traktu, přičemž doba pro dosažení vrcholové plazmatické koncentrace u lidí je 1 hodina po jedné dávce 750 mg. Tento farmakokinetický parametr je tedy podobný Nizoralu®.

Je tedy rozumné očekávat, že tyto tři formulace J, E a F s modifikovaným uvolňováním pro antagonisty kortizolu aminoglutethimid, cimetidin a metyrapon, v daném pořadí, vykazují podobné *in vitro/in vivo* korelace, jako formulace s ketokonazolem J, E a F ukázané v příkladu 8 (obrázek 14). Výsledky používání tohoto vztahu jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9

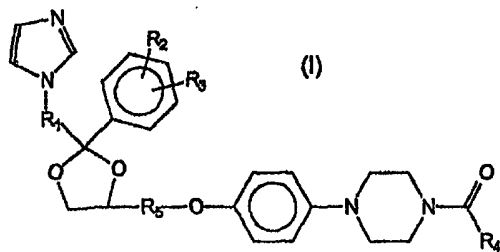
| Antagonista<br>kortizolu nebo<br>referenční<br>sloučenina | Formulace                         | t <sub>50%</sub> (h) | t <sub>p 0,5</sub> (h) |
|---|-----------------------------------|----------------------|------------------------|
| Aminoglutethimid  | J                                 | 7,6                  | 7,6                    |
|   | E                                 | 4,6                  | 5,1                    |
|   | F                                 | 7,9                  | 7,9                    |
| Orimeten®   | Prodáváná s okamžitým uvolňováním | <0,17                | <1                     |
| Cimetidin   | J                                 | 5,7                  | 6,0                    |
|   | E                                 | 3,6                  | 4,3                    |
|   | F                                 | 7,8                  | 7,8                    |
| Acinil® 20mg  | Prodáváná s okamžitým uvolňováním | <0,17                | < 1                    |
| Ketokonazol   | J                                 | 1,9                  | 3,1                    |
|   | E                                 | 2,4                  | 3,4                    |
|   | F                                 | 4,2                  | 4,6                    |
| Nizoral® 200mg  | Prodáváná s okamžitým uvolňováním | <0,17                | ~1                     |
| Metyrapon   | J                                 | 0,7                  | 1,8                    |
|   | E                                 | 0,3                  | 1,5                    |
|   | F                                 | 0,4                  | 1,5                    |
| Metopiron® 250 mg   | Prodáváná s okamžitým uvolňováním | <0,17                | < 1                    |

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Přípravek s řízeným uvolňováním antagonisty kortizolu v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu látku řídící rychlost uvolňování spolu s antagonistou kortizolu, přičemž alespoň jedna látku řídící rychlost uvolňování je lipid a přípravek je upraven pro perorální podávání savci.

2. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonistu kortizolu je vybrán ze skupiny, kterou tvoří valporát sodný, enkefalin, opioid, klonidin, oxytocin, mifepriston, ketokonazol, aminoglutethimid, metyrapon, etomidát, trilostan, mitotan, Trilostan, fenyltoin, prokain, vitamin C, salicylát, cimetidin, lidokain a jejich analogy a funkčně ekvivalentní deriváty.

3. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonistu kortizolu je sloučenina vzorce (I)



kde

$R_1$  a  $R_5$ , které mohou být stejné nebo odlišné, je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub>, které mohou být stejné nebo odlišné, je atom vodíku, atom halogenu nebo methylová skupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu a

R<sub>4</sub> představuje skupinu (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, kde n může být 0, 1 nebo 2.

4. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonistu kortizolu je ketokonazol.

5. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že antagonistu kortizolu je inhibitor syntézy kortizolu.

6. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytuje *in vitro* uvolňování antagonisty kortizolu, které je prodlouženo na dobu alespoň 2 hodin.

7. Přípravek podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytuje *in vitro* uvolňování antagonisty kortizolu, které je prodlouženo na dobu alespoň 4 hodin.

8. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytuje *in vivo* absorpci antagonisty kortizolu, která je prodloužena na dobu alespoň 2 hodin.

9. Přípravek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytuje *in vivo* absorpci antagonisty kortizolu, která je prodloužena na dobu alespoň 4 hodin.

10. Přípravek podle nároku 4 v y z n a č u j í c í s e t í m, že poskytuje plazmatické hladiny cirkulujícího ketokonazolu v nadbytku 200 ng/ml po dobu alespoň 4 hodin.

11. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že plazmatické hladiny cirkulujícího antagonisty kortizolu nedosáhnou farmaceuticky účinných hladin do doby delší než 30 minut od podání přípravku pacientovi.

12. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna látka řídící rychlost uvolňování je tuhá, polotuhá, amorfni, tekutá krystalická nebo tekutá matrice, výhodně tuhá nebo polotuhá matrice, ve které je dispergován antagonistka kortizolu.

13. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že lipid je polární lipid.

14. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že látka řídící rychlost uvolňování je ester mastné kyseliny, kde mastná kyselina je satureovaná nebo nesatureovaná mastná kyselina mající mezi 6 až 26 atomy uhlíku.

15. Přípravek podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že složka mastná kyselina je vybrána ze skupiny, kterou tvoří palmitolejová kyselina, kyselina olejová, linolová kyselina, linolenová kyselina a arachidonová kyselina.

16. Přípravek podle nároku 14 nebo 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že ester mastné kyseliny je vytvořen mezi polyhydrickým alkoholem vybraným ze skupiny, kterou tvoří

glycerol, 1,2-propandiol, 1,3-propandiol, diacylgalaktosylglycerol, diacyldigalaktosylglycerol, erythritol, xylitol, adonitol, arabitol, mannitol a sorbitol, a mastnou kyselinou.

17. Přípravek podle nároku 14 nebo 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že ester mastné kyseliny je vytvořen mezi hydroxykarboxylovou kyselinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří kyselina jablečná, kyselina vinná, citronová kyselina a kyselina mléčná, a mastnou kyselinou.

18. Přípravek podle nároku 14 nebo 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že složka obsahující hydroxyskupinu esteru mastné kyseliny je sacharid vybraný ze skupiny, kterou tvoří glukóza, mannóza, fruktóza, threóza, gulóza, arabinóza, ribóza, erythróza, lyxóza, galaktóza, sorbóza, altróza, talóza, idóza, rhamnóza a allóza nebo derivát glycerylfosfátu vybraný ze skupiny, kterou tvoří kyselina fosfatidová, fosfatidylserin, fosfatidylethanolamin, fosfatidylcholin, fosfatidylglycerol, fosfatidylinositol a difosfatidylglycerol.

19. Přípravek podle kteréhokoliv nároku 1 až 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna látka řídící rychlost uvolňování je ester mastné kyseliny vybraný ze skupiny, kterou tvoří diolelylfosfatidylcholin, dilauryl-fosfatidylcholin, dimyristylfosfatidylcholin, dipalmitoyl-fosfatidylcholin, distearoylfosfatidylcholin, dibehenoyl-fosfatidylcholin, dimyristylfosfatidylethanolamin, dipalmitoyl-fosfatidylethanolamin, diolelylfosfatidylglycerol, dilauryl-fosfatidylglycerol, dimyristoyl-fosfatidylglycerol, dipalmitoyl-fosfatidylglycerol, distearoyl-fosfatidylglycerol, dipalmitoyl-fosfatová kyselina a jejich směsi.

20. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna látka řídící rychlost uvolňování je mono- nebo diglycerid.

21. Přípravek podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna látka řídící rychlost uvolňování je vybraná ze skupiny, kterou tvoří glyceroldioleát, glycerylmonooleát a glycerylmonolinoleát.

22. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedna látka řídící rychlost uvolňování je polymer.

23. Přípravek podle nároku 22 v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer je vybraný ze skupiny, kterou tvoří algináty, kyseliny polyakrylové (karbopoly), chitosan, karboxyvinylové polymery, celulóza a deriváty celulózy, jako je například hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza vápenatá nebo sodná, mikrokryсталická celulóza, prášková celulóza a škrob a jejich deriváty.

24. Přípravek podle kteréhokoliv nároku 1 až 13 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako látku řídící rychlost uvolňování směs esteru mastné kyseliny, kyseliny olejové nebo sezamového oleje a/nebo polymeru založeného na celulóze.

25. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že je upraven pro perorální podávání člověku.

26. Přípravek podle kteréhokoliv předchozího nároku v y z n a č u j í c í s e t í m, že uchová v podstatě

jednotnou formu při podávání a během řízeného uvolňování antagonisty kortizolu.

27. Způsob antagonizace nebo inhibice aktivity kortizolu u savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání přípravku podle kteréhokoliv nároku 1 až 26 savci v množství účinném snížit produkci kortizolu nebo hladin cirkulujícího kortizolu nebo omezit biologické účinky kortizolu.

28. Způsob prevence nebo léčby metabolického syndromu, diabetes mellitus typu II nebo jejich symptomů nebo komplikací u savce v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podávání přípravku podle kteréhokoliv nároku 1 až 26 savci v množství účinném pro léčení jednoho nebo více klinických manifestací metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typu II nebo jejich komplikací.

29. Způsob výroby přípravku pro řízené uvolňování antagonisty kortizolu upraveného pro perorální podávání v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje krok smíchání antagonisty kortizolu s alespoň jednou lipidovou látkou řídící rychlost uvolňování.

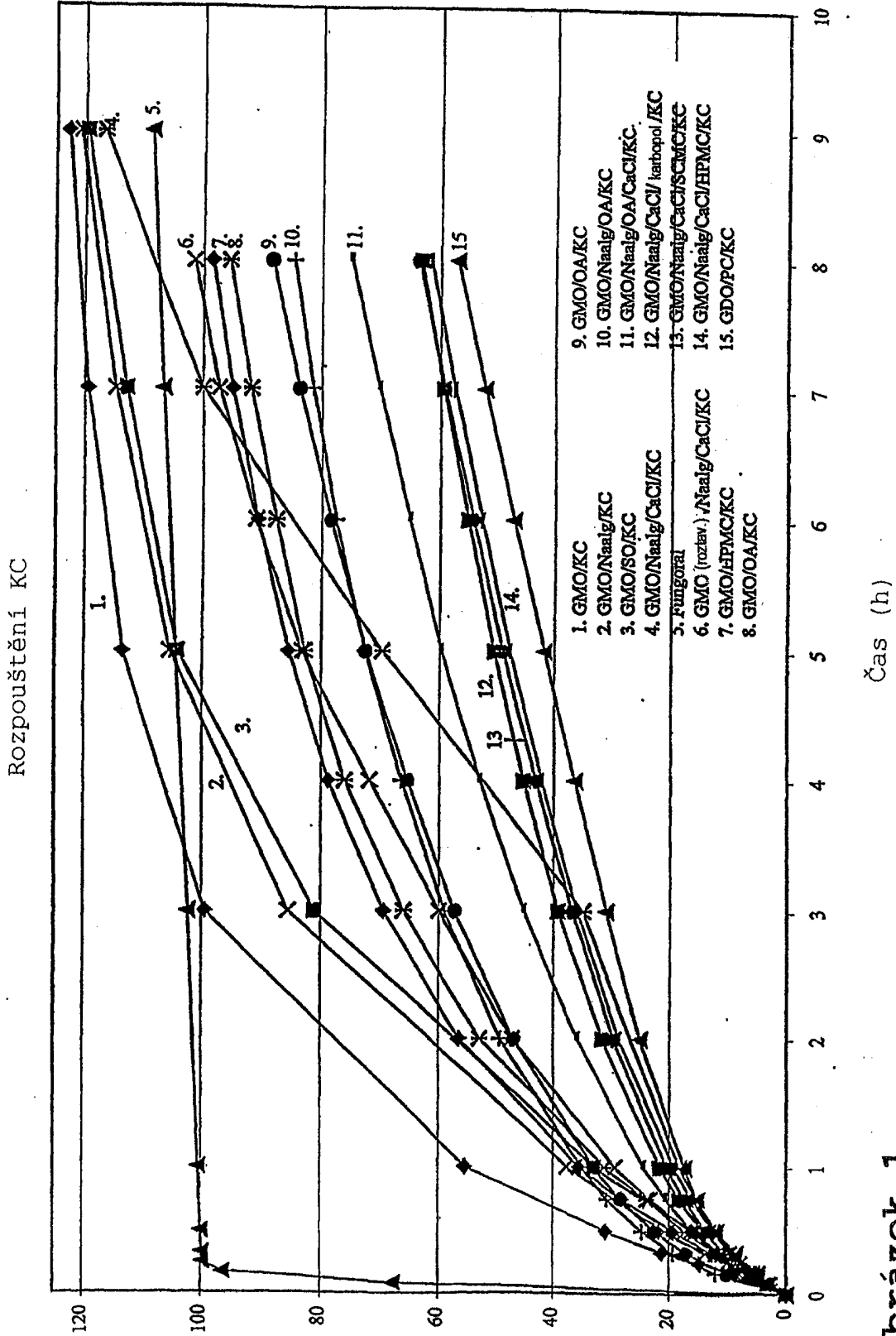
30. Přípravek podle kteréhokoliv nároku 1 až 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro použití v léčbě.

31. Přípravek podle kteréhokoliv nároku 1 až 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro použití v léčbě onemocnění charakterizovaných nebo sdružených s hyperkortizolémií.

32. Přípravek podle kteréhokoliv nároku 1 až 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro použití v humánní léčbě.

33. Přípravek podle kteréhokoliv nároku 1 až 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro použití v léčbě metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typu II.

34. Použití antagonisty kortizolu a lipidové látky řídící rychlost uvolňování pro výrobu léku umožňujícího řízené uvolňování antagonisty kortizolu pro léčení metabolického syndromu nebo diabetes mellitus typu II, přičemž lék je upraven pro perorální podávání.

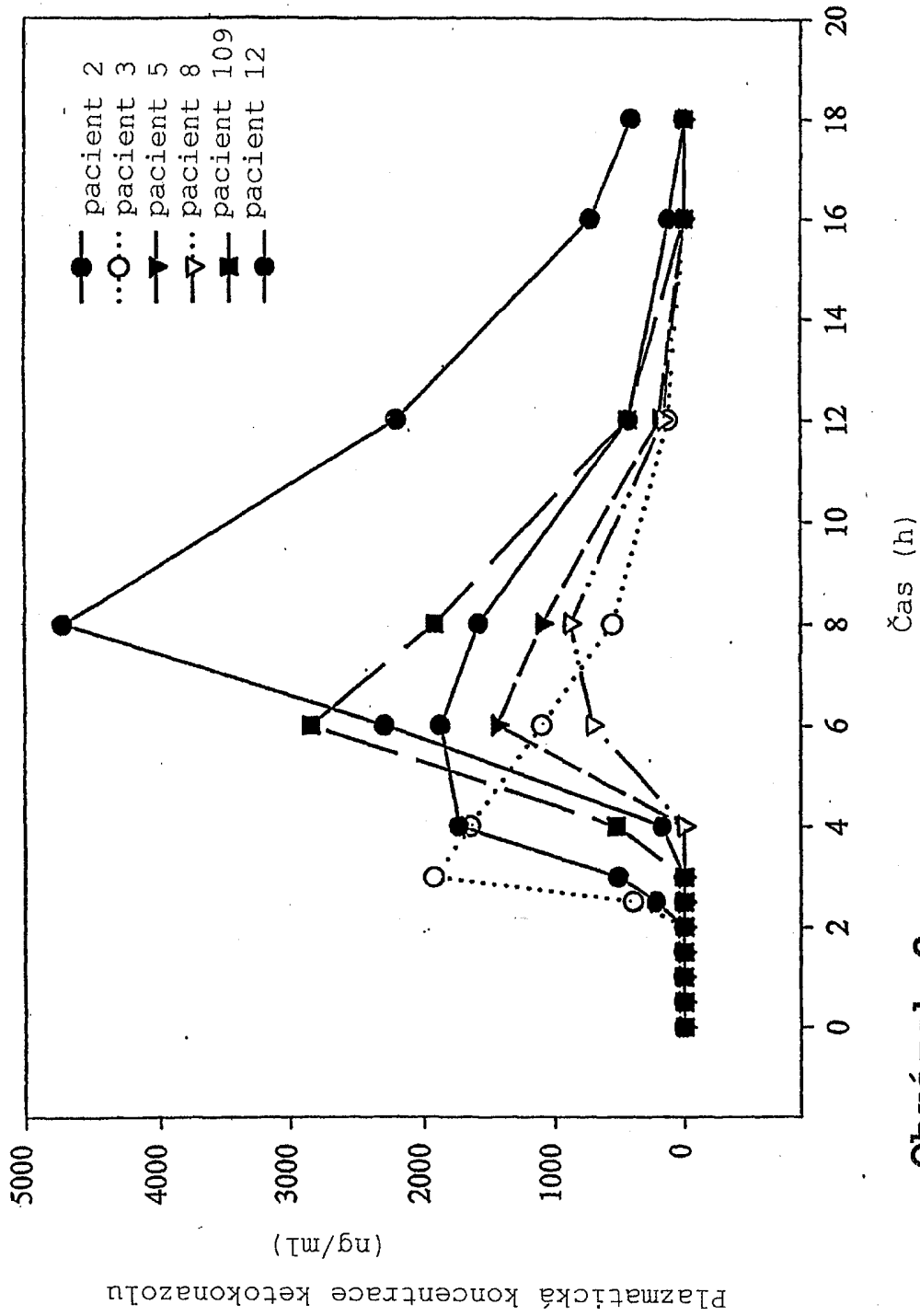


Obrázek 1

07.11.03

2002-2439

2/17

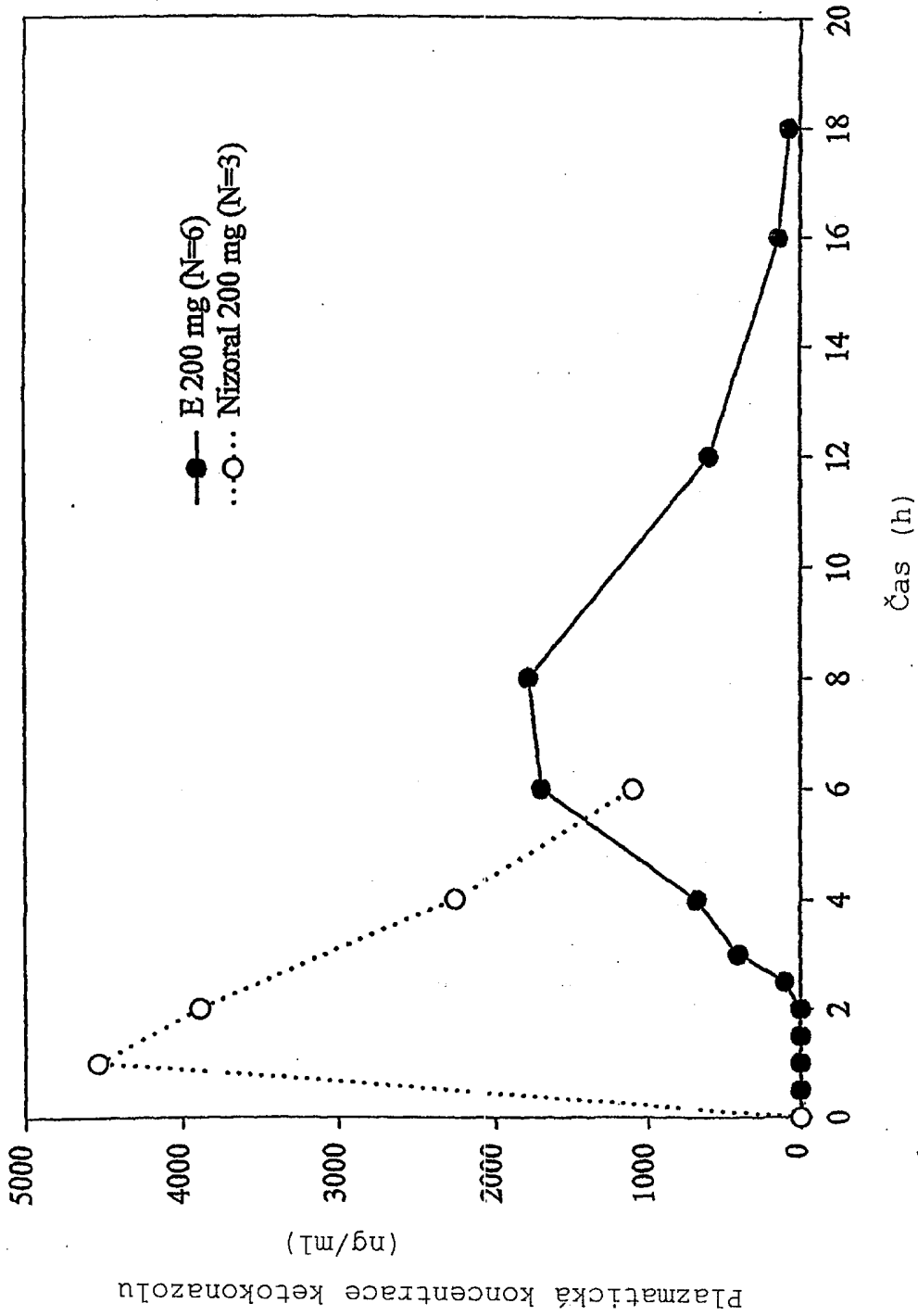


Obrázek 2

07.11.02

200K-2429

3/17

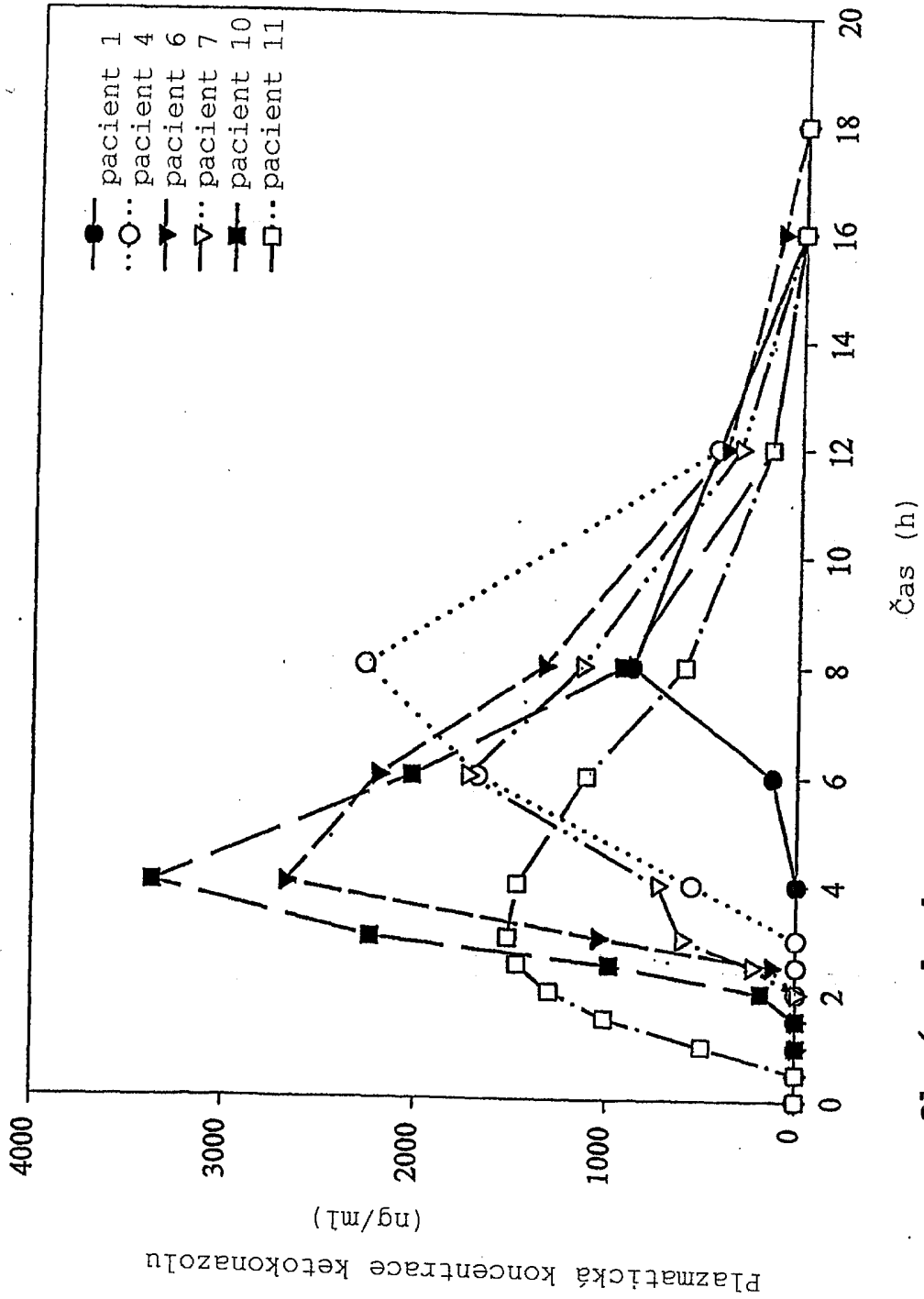


Obrázek 3

07.11.02

2002-2439

4/17

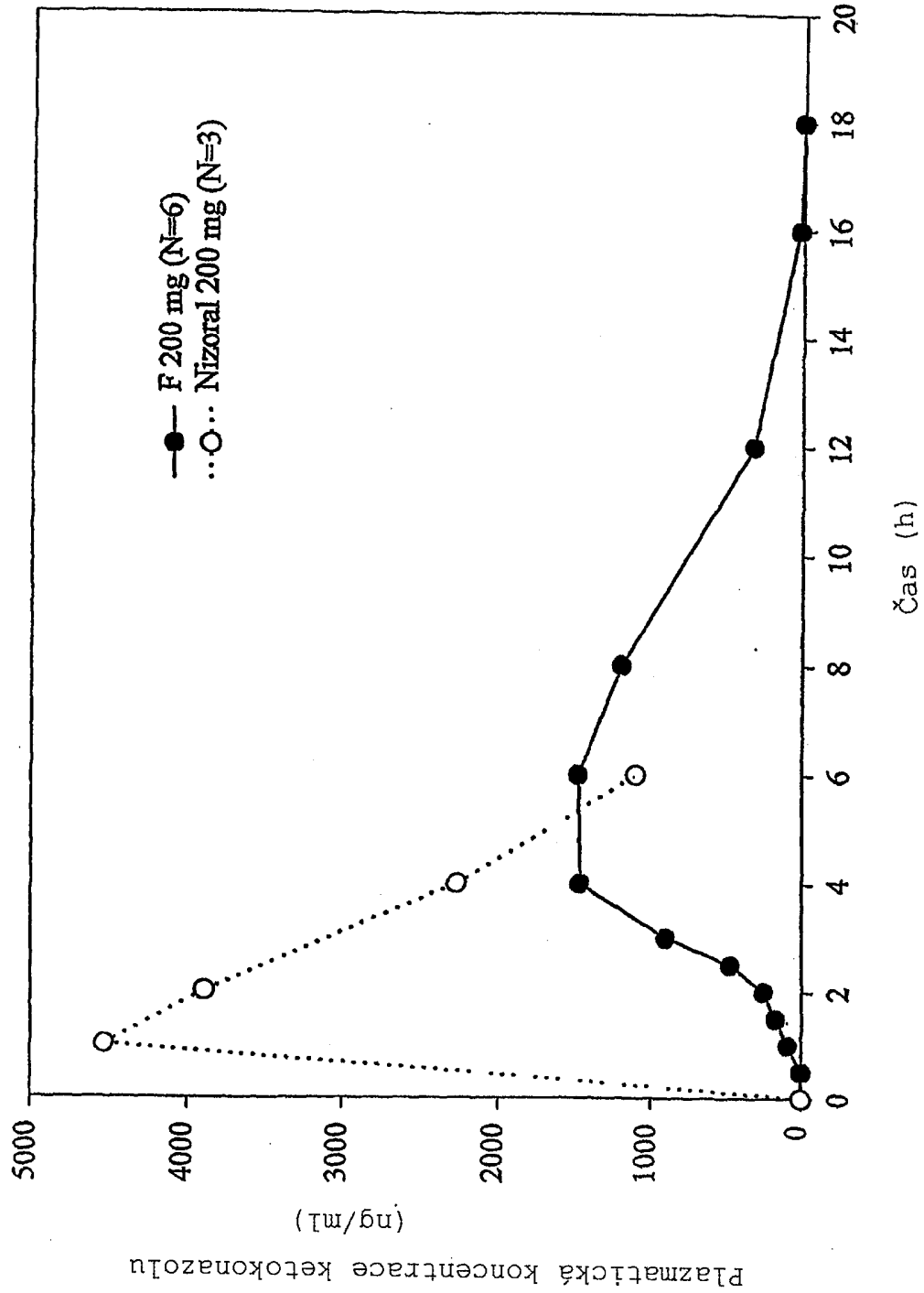


Obrázek 4

07.11.02

2002-2439

5/17

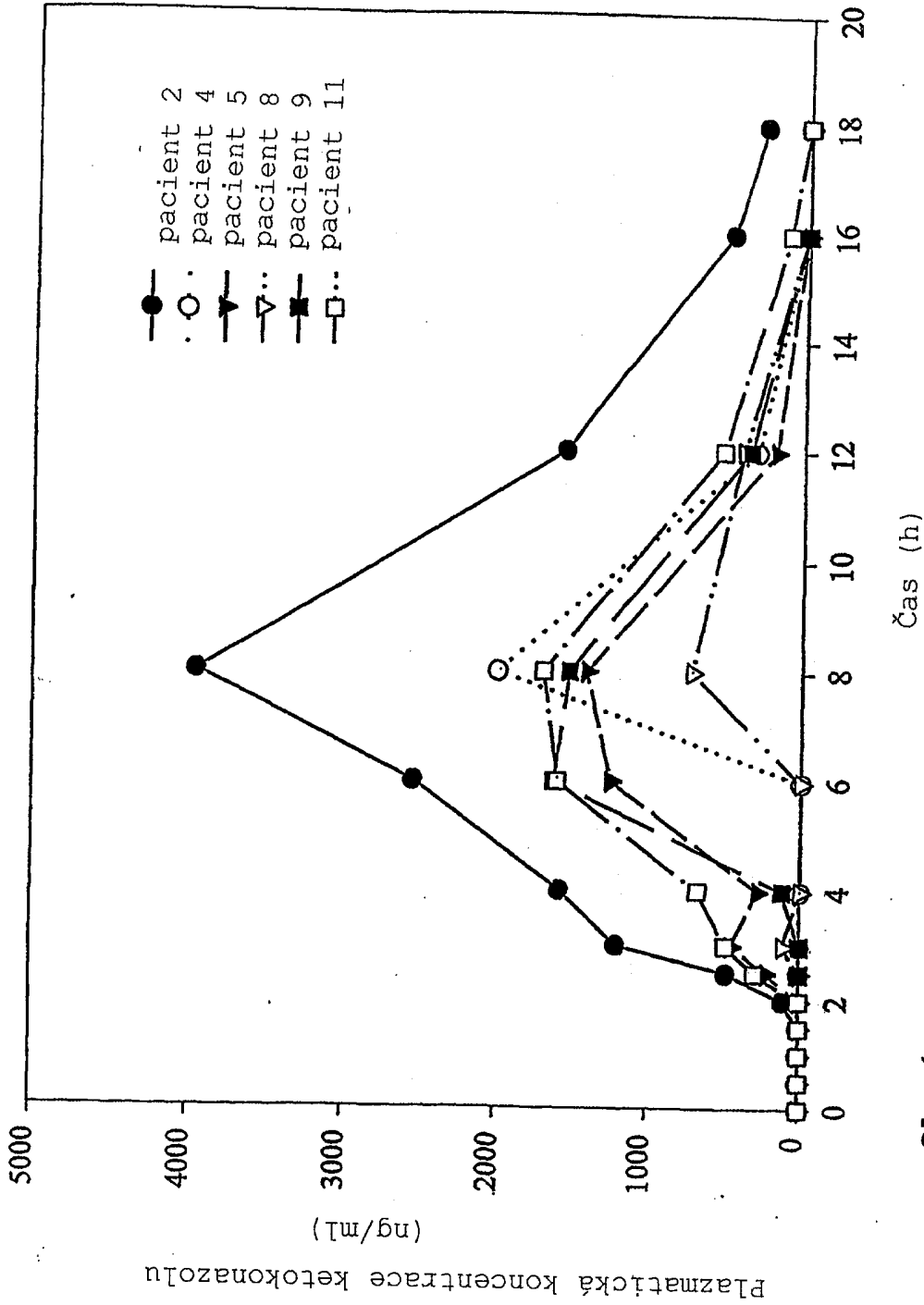


Obrázek 5

07.11.02

2002-2439

6/17

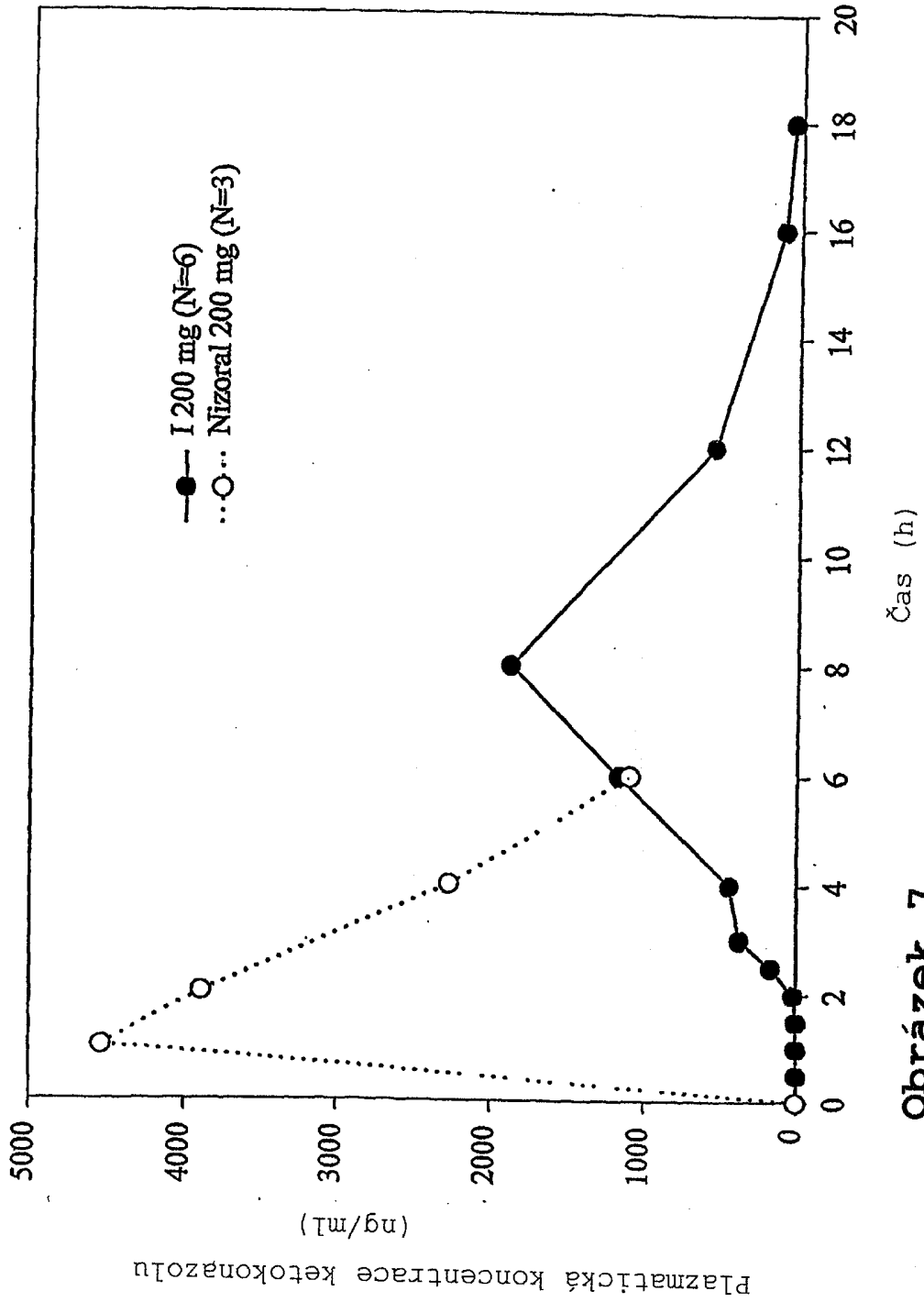


Obrázek 6

07.11.02

2002-2429

7/17

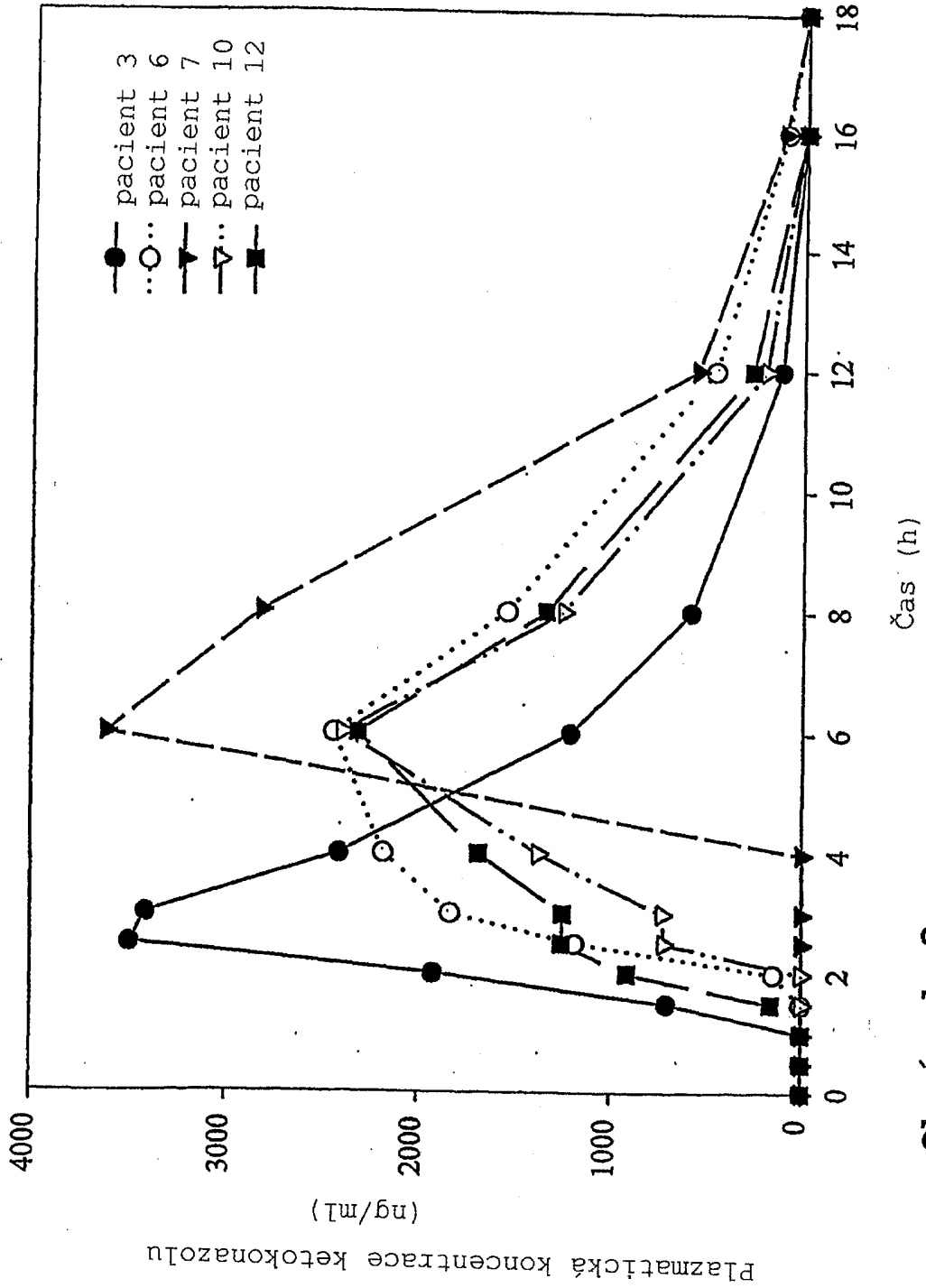


Obrázek 7

07.11.02

2002-2439

8/17

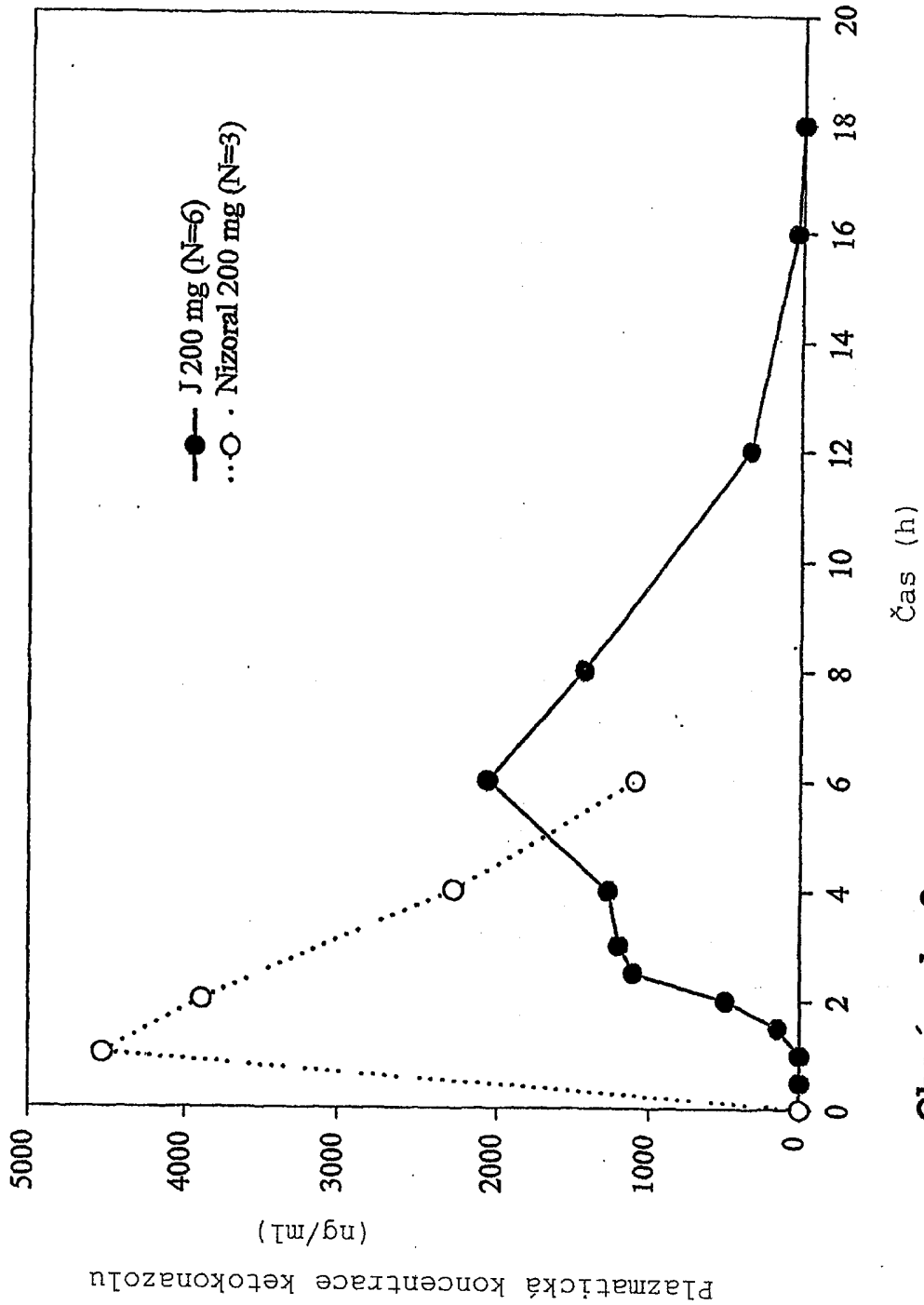


Obrázek 8

07.11.02

2002-2439

9/17

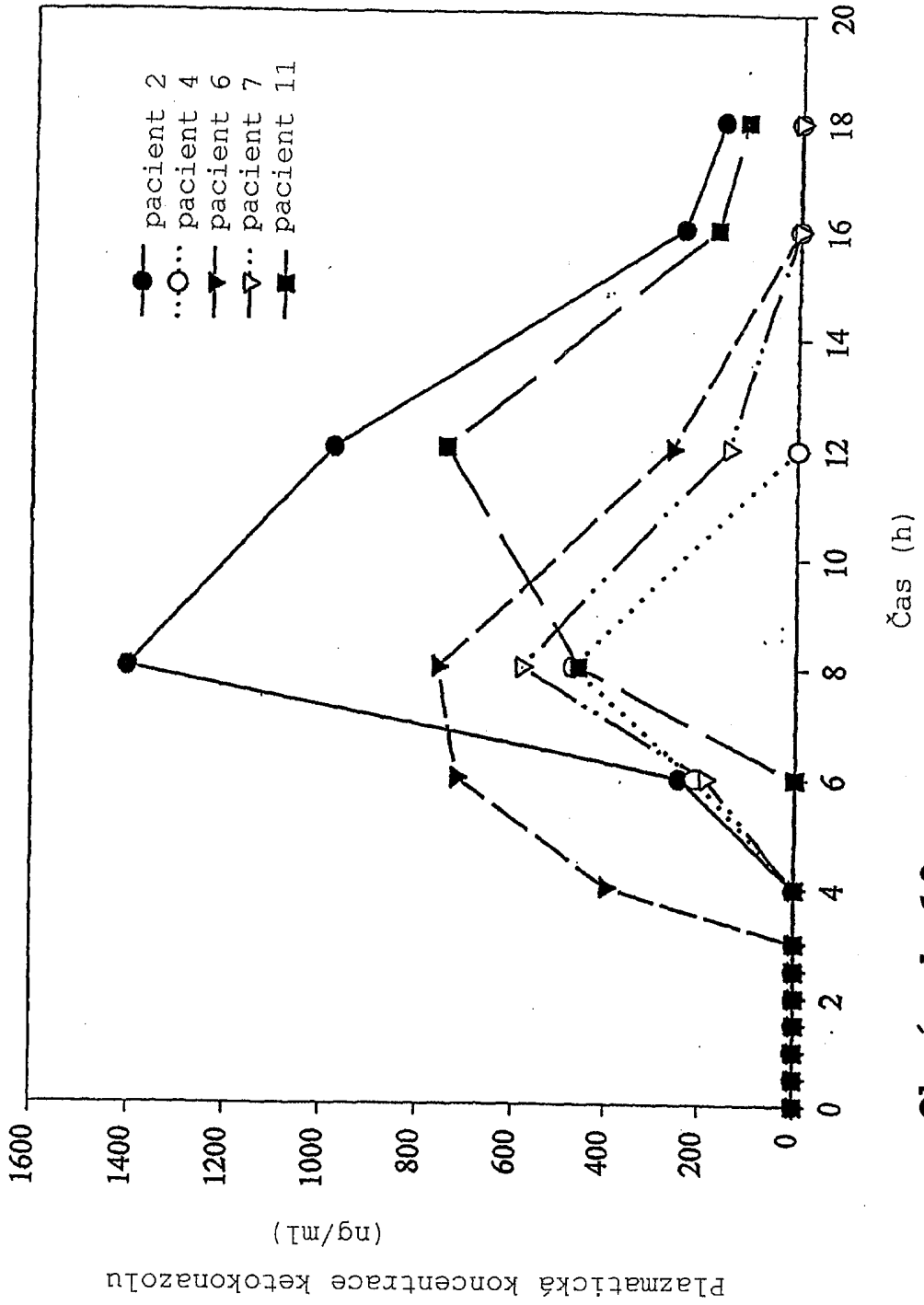


Obrázek 9

07.11.02

2002-2439

10/17

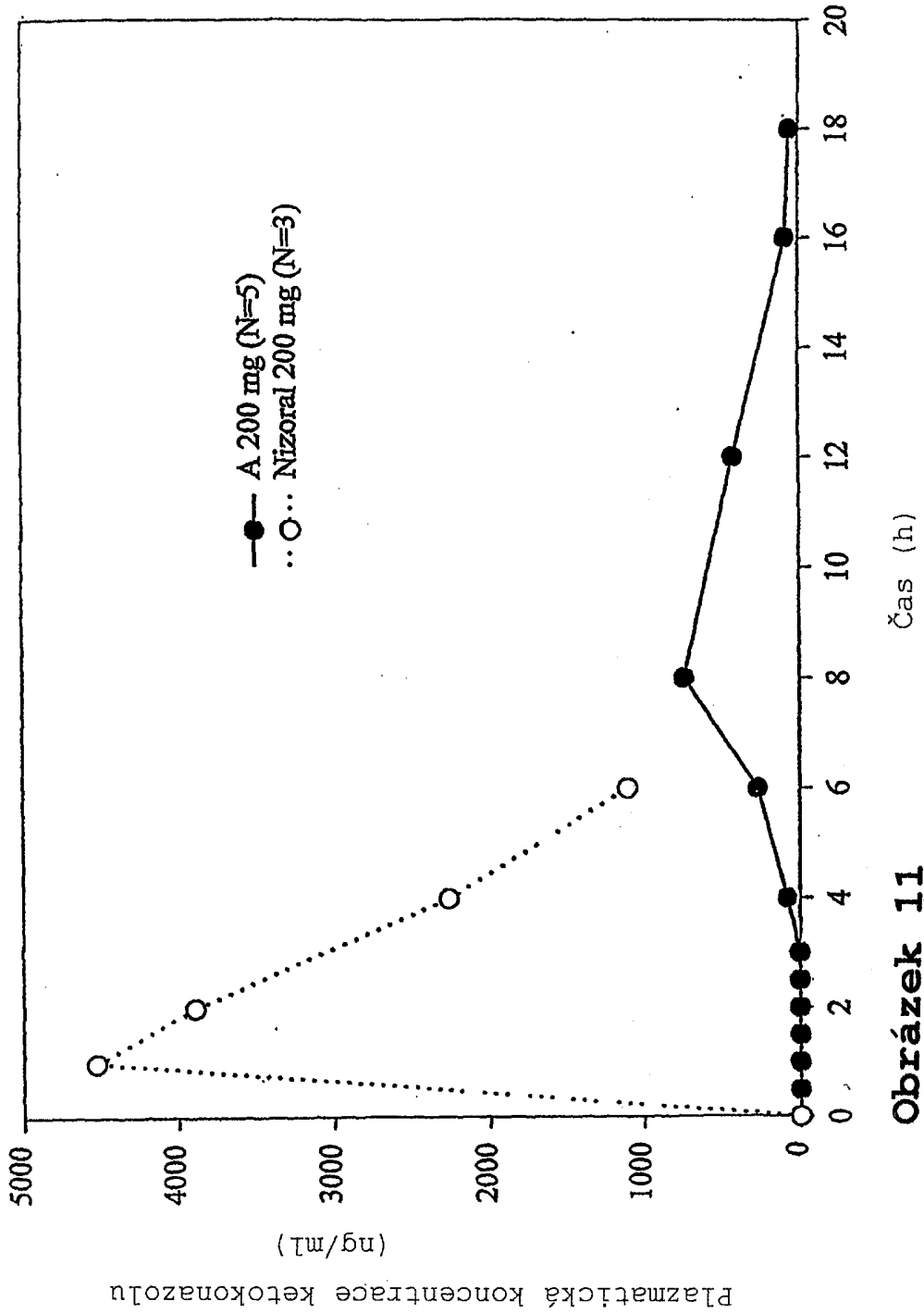


Obrázek 10

07.11.02

2002-2439

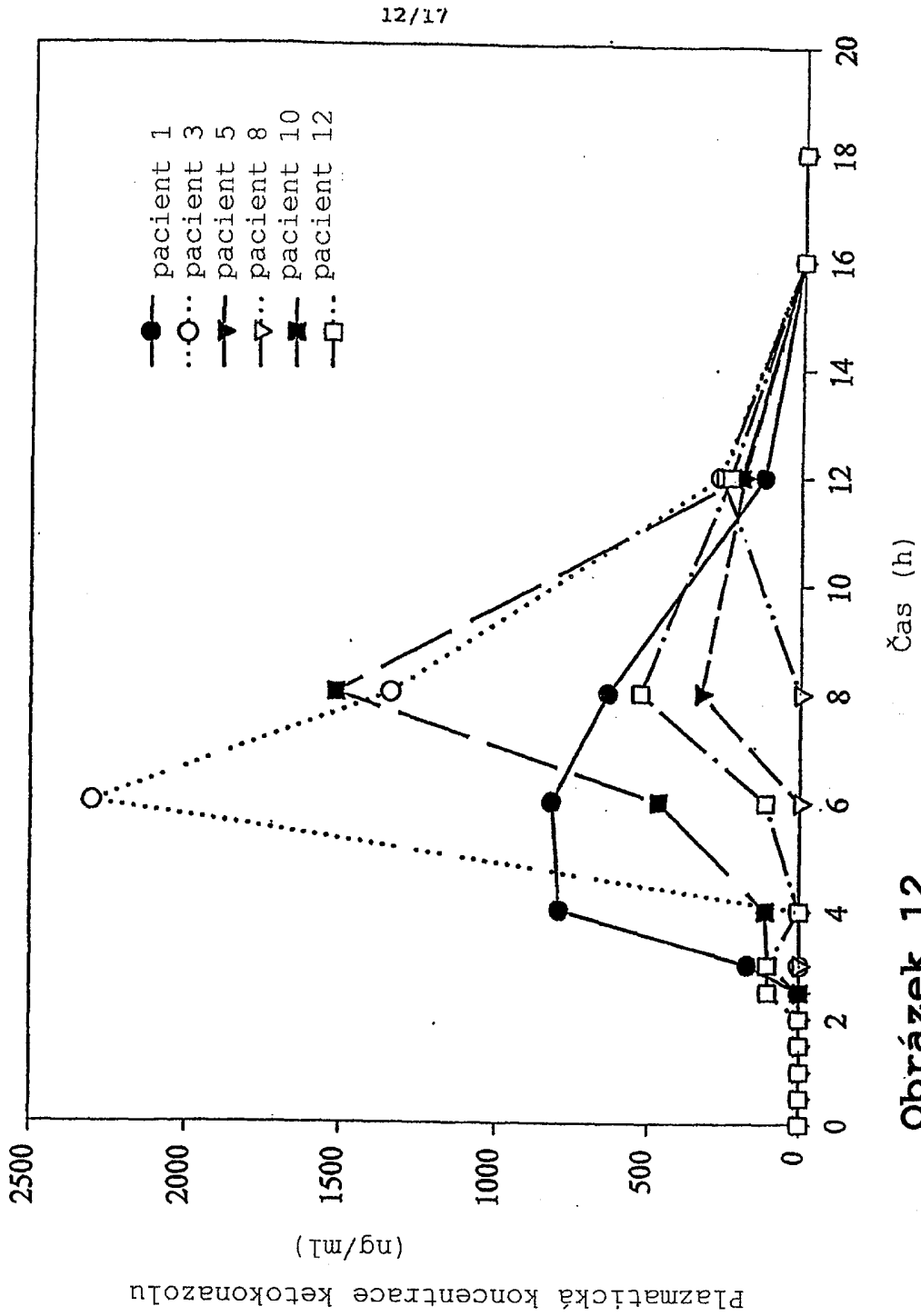
11/17



Obrázek 11

07.11.02

2002-2439

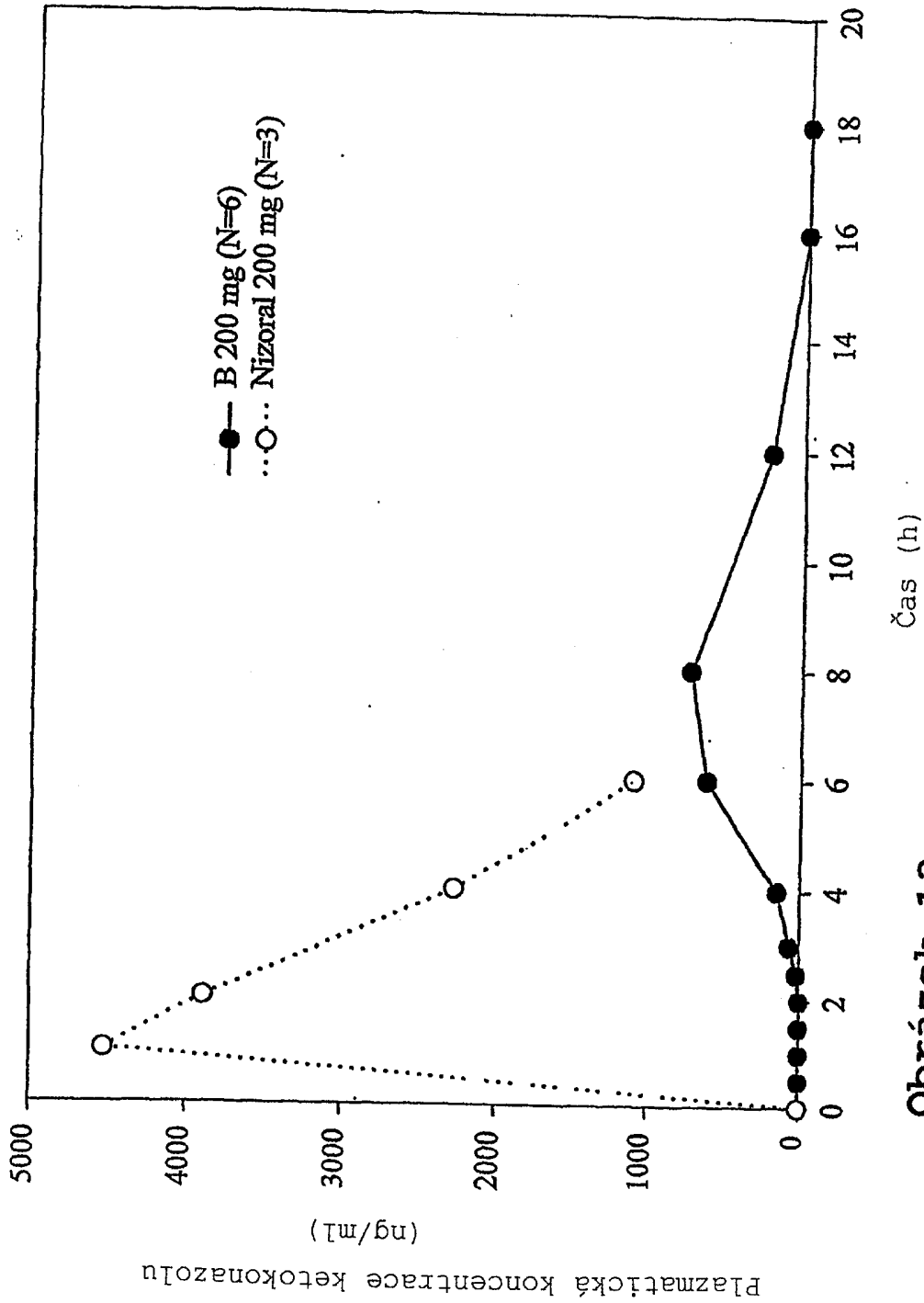


Obrázek 12

07.11.05

2002-2429

13/17

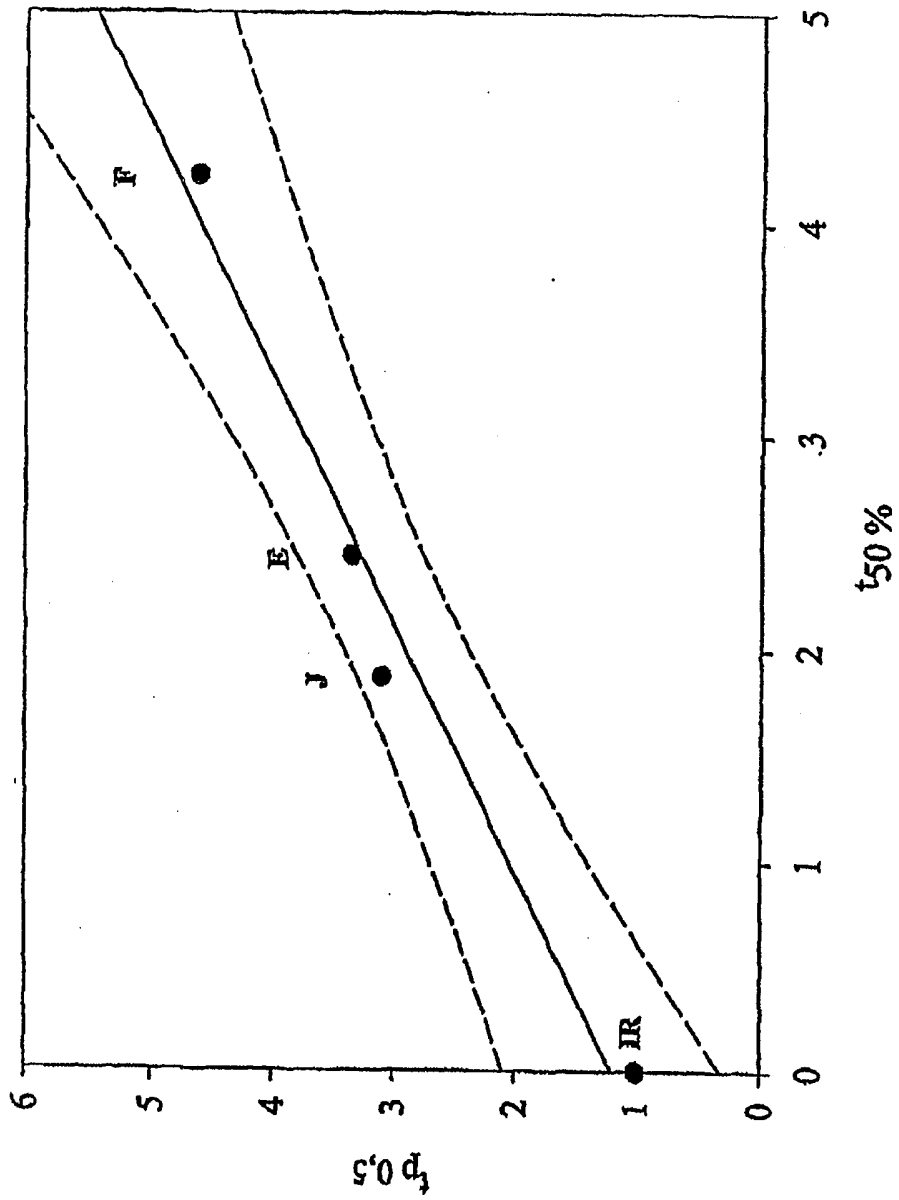


Obrázek 13

07.11.02

2002-2439

14/17

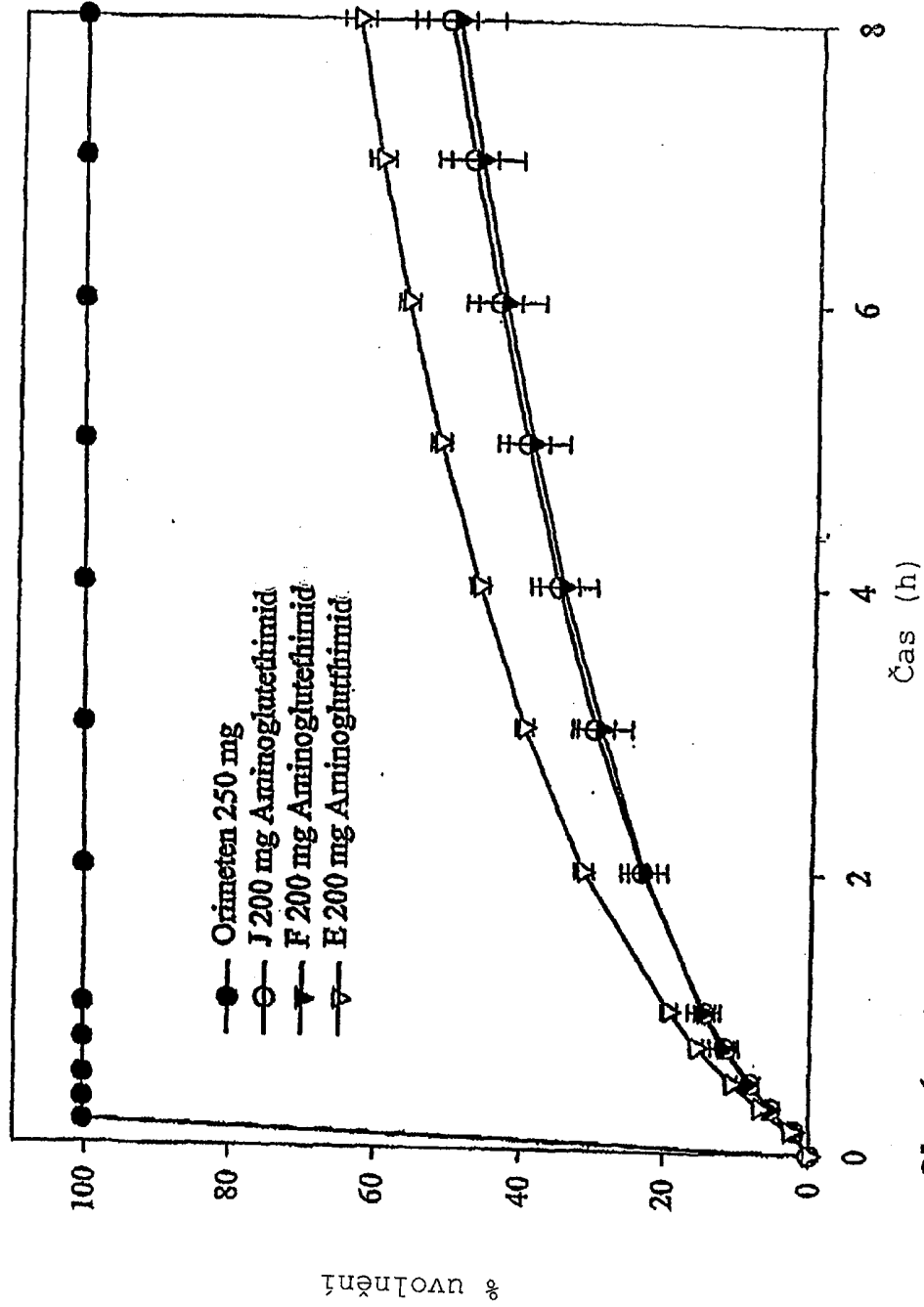


Obrázek 14

07.11.02

2002-2429

15/17

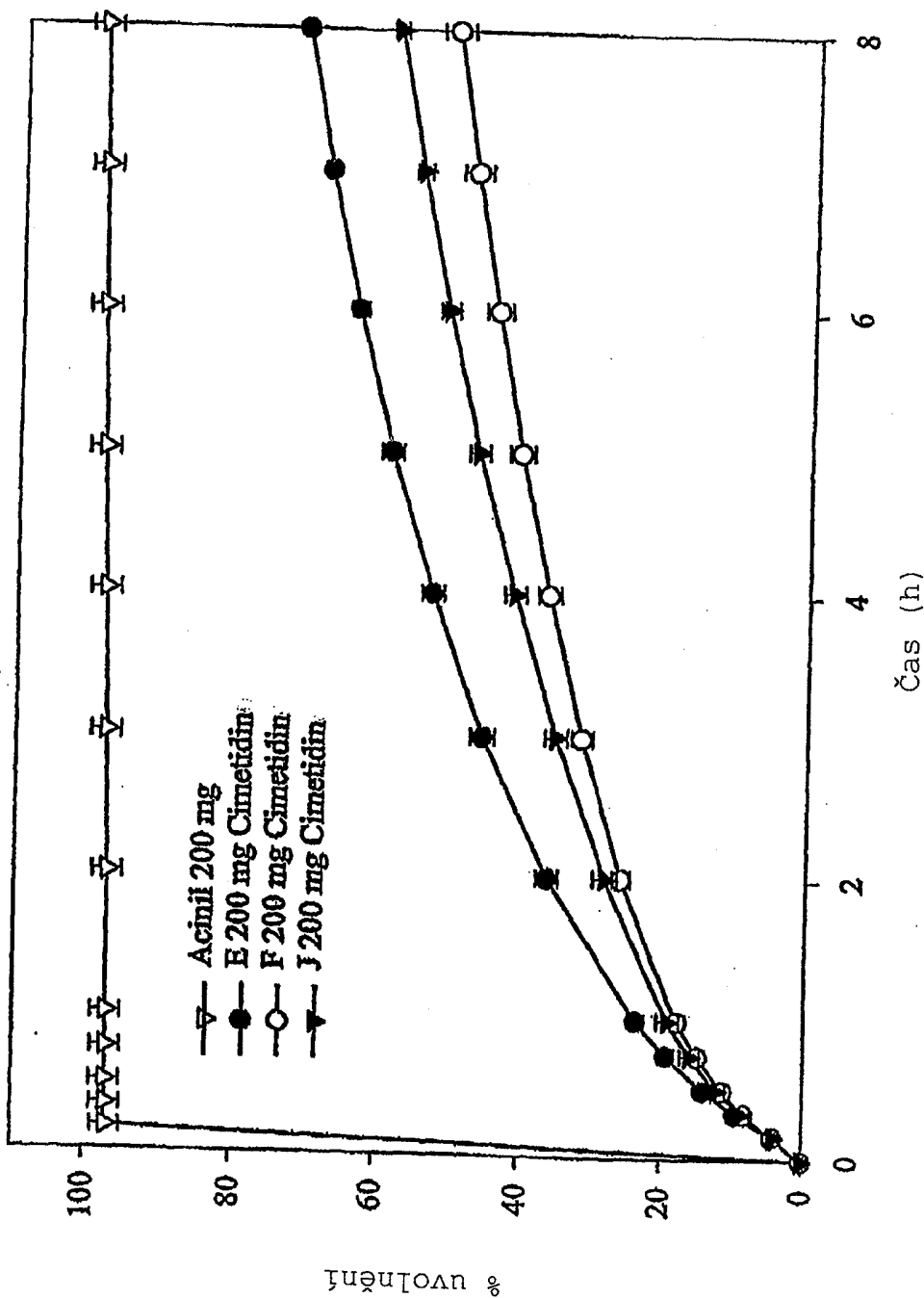


Obrázek 15

07.11.02

2002-2439

16/17

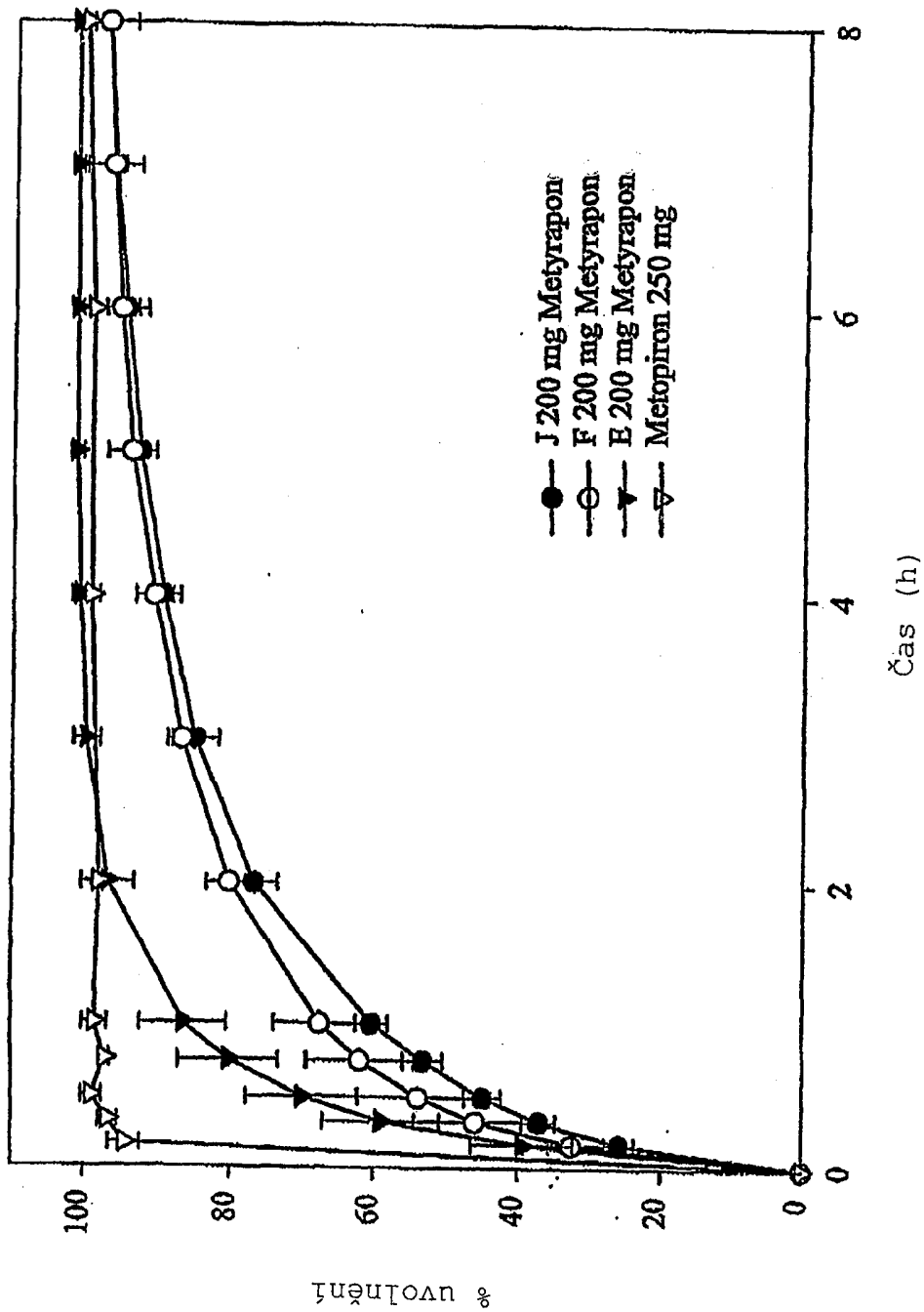


Obrázek 16

07.11.00

7002-24.109

17/17



Obrázek 17