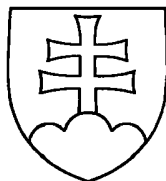


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 20.09.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9419011.3
(32) Dátum priority: 21.09.94
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 05.11.97
(86) Číslo PCT: PCT/GB95/02237, 20.09.95

(21) Číslo dokumentu:

366-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61K 38/14

(71) Prihlasovateľ: PEPTECH (UK) LIMITED, London, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Aston Roger, Nr Malmesbury, Wiltshire, GB;
Maitchouk Iouri, Moscow, RU;
Andronova Tatyana Mikhailovna, Moscow, RU;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie muramylpeptidových zlúčenín**

(57) Anotácia:

Niektoré muramylpeptidové deriváty, ako je GMDP, sa používajú pri ošetroaní oftalmických stavov, ako je herpetická keratitis a herpetická keratouveitis. Muramylpeptidové deriváty sú užitočné na redukciu alebo prevenciu zjazvenia rohovky, ktorá sa môže objaviť ako následok chorobných stavov, ako je keratitis. Ošetrovanie muramylpeptidovými zlúčeninami sa môže použiť ako doplnok ošetrovania inými liekmi.

POUŽITIE MURAMYLPEPTIDOVÝCH ZLÚČENÍN

Oblasť techniky

Vynález sa týka ošetrovania očných chorôb a obzvlášť ošetrovania alebo prevencie zjazvenia rohovky, ktoré môže byť spojené s bakteriálnymi alebo vírusovými očnými infekciami.

Doterajší stav techniky

Oko je relatívne zložitý orgán a je citlivé voči mnohým typom vírusových a bakteriálnych infekcií a tiež voči neinfekčným stavom. Príkladom môže byť zápal spojiviek, ktorý predstavuje infekciu spojiviek a môže byť spôsobený baktériami, vírusmi, inými mikroorganizmami, ako je Chlamydia alebo alergiou. Poruchy rohovky zahŕňujú keratitis, ktorá môže byť spôsobená baktériami, ako sú stafylokoky, streptokoky, pseudomonády alebo enterobaktériami alebo vírusmi ako je Herpes simplex. Systémové vírusové ochorenia, ako sú osýpky, mumps a ovčie kiahne, môžu byť rovnako príčinou keratitis, ale tá môže byť tiež spôsobená jednoducho suchom v očiach. Určité očné stavy, najmä keratitis, iné stavy rohovky a poruchy alebo infekcie očných viečok môžu vyústiť do zjazvenia rohovky, ktoré môže zhoršiť zrak a obmedziť pohyb očných viečok.

Mnoho očných stavov sa môže ošetriť známymi antibakteriálnymi a antivírusovými liekmi, ale hoci sú tieto lieky účinné, k zjazveniu rohovky napriek tomu môže dôjsť. Predpokladá sa, že je to spôsobené migráciou lymfocytov a makrofágov do rohovky. Aktivita lymfocytov a makrofágov môže zahŕňovať sekréciu cytokínov, ktoré môžu spôsobiť aktiváciu fibroblastov, čo neprimeraným spôsobom ovplyvňuje kolagén a spôsobí zjazvenie rohovky. Zjazvenie môže byť tiež spôsobené iným mechanizmom.

V súčasnosti sa však zistilo, že rôzne muramylpeptidové deriváty sú užitočné pri ošetrovaní oftalmických stavov a obzvlášť sa môžu spolupodieľať na liečení alebo prevencii zjazvenia rohovky.

Už dlho je známe, že nešpecifická stimulácia imunitného systému sa môže dosiahnuť vystavením systému prítomnosti baktérií alebo zložiek získaných zo stien bakteriálnych buniek. Konkrétne zlúčeniny zodpovedné za túto aktivitu boli identifikované ako peptidy bunečnej steny, ktoré obsahujú cukry a ďalšia biochemická analýza peptidu ich určila ako peptidoglykánovú zložku bunečnej steny. Zistilo sa, že najmenšia účinná syntetická molekula je N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamín (Merseur a kol., Biochem. Biophys. Res. Comm. 66, 1316 (1975)). Bola popísaná schopnosť tejto zlúčeniny (teraz často označovanej ako "prototyp muramyldipeptidu" alebo "prototyp MDP") chrániť myši pred bakteriálnou infekciou (*Klebsiella pneumonia*) (Chedid a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 2089 (1977)).

Následne sa syntetizovala široká škála analógov prototypu muramyldipeptidu, pričom niektoré z nich boli navrhnuté na posilnenie imunitných funkcií alebo na nešpecifickú stimuláciu imunitného systému. Tieto analógy i sám prototyp MDP sú muramylpeptidové zlúčeniny.

Rad autorov sa zaoberal použitím muramylpeptidov a ich analógov ako adjuvans, napríklad Azuma a kol. (Adv. Exp. Med. Biol. 319, 253 až 263 (1992)), ktorý uvádza, že zlúčeniny MDP sa hodia na použitie ako imunoadjuvans pre posilnenie antigenity rekombinantných alebo zložkových vakcín.

Allison a kol. (Semin. Immunol. 2 (5), 369 až 374 (1990)) uvádza, že zmesi adjuvans zložené zo syntetických analógov MDP v emulzii s polymérom skvalen - Pluronic vyvolávajú imunitu sprostredkovanú bunkami a protilátkami ochranných izotypov a zvyšujú odozvu na rôzne antigény.

Burke (Rev. Infect. Dis., 13, Suppl. 11, 906 až 911, november - december 1991) uvádza, že MTP-PE je obzvlášť vhodný ako adjuvans s vakcínou podjednotky vírusu Herpes simplex.

Allison a kol. (Mol. Immunol., 28 (3), 279 až 284 (1991)) sa zaoberal použitím analógov MDP s antigénmi na vyvolanie imunity sprostredkovanej

bunkami vo vakcínach vírusu chrípky, vírusu hepatitídy B, vírusu Herpes simplex, lentivírusu a tumoru.

Brynstad a kolektív, J. Virol., 64 (2), 680 až 685 (1990) uvádza, že použitím peptidu odvodeného z Herpes simplex v spojení s nosičom na báze mastnej kyseliny vykazuje zvýšenú imunogenitu u myši, najmä keď je začlenený do lipozómov a sprevádzaný analógom MDP ako imunomodulátorom.

Ishihara a kolektív, Vaccine, 7 (4), 309 až 313 (1989) uvádza, že MDP-Lys obnovuje odolnosť voči infekcii typu 1 vírusu Herpes simplex u myši ošetrovaných cyklofosfamidom.

Ikeda a kol., Antiviral Res., 5 (4), 207 - 215 (1985) tiež ukazuje, že MDP a MDP-Lys boli schopné zvýšiť nešpecifickú odolnosť k vírusovým infekciám.

Celý rad iných správ popisuje použitie rôznych muramylpeptidových derivátov ako adjuvans.

Naviac existuje v stave techniky podnet, že niektoré deriváty muramylpeptidu, najmä MTP-PE, môžu zvyšovať antivírusovú aktivitu niektorých antivírusových činidiel.

Gangemi a kol., J. Infect. Dis., 155 (3), 510 - 517 uvádza schopnosť MTP-PE vylepšovať terapeutické vlastnosti širokospektrálneho antivírusového lieku ribavirínu. Účinok bol obzvlášť výrazný s MTP-PE enkapsulovaným v lipozómoch.

Avšak v žiadnom z týchto dokumentov nie je uvedené, že muramylpeptidové zlúčeniny môžu byť obzvlášť použité pri liečení oftalmických stavov a v skutočnosti sa v stave techniky predpokladá, že použitie analógov muramyllopeptidu môže byť očiам škodlivé. Napríklad Lawrence a kol. v Exp. Eye Res., 54 (4), 105 - 107 (1992) diskutuje o zrušení anatomických bariér medzi ventrálnym segmentom oka a krvným riečiskom počas zápalu vyvolaného MDP. Kufoy a kol. (Exp. Eye Res. 50 (2), 189 - 195 (1990) tiež

študoval moduláciu krvnej vodnej bariéry vyvolanú MDP a Waters a kol. (Infect. Immun., 51 (3), 816 - 825 (1986) uvádza, že pomocou MDP bol vyvolaný intraokulárny zápal u králikov. O tomto muramylpeptide je známe, že má škodlivý účinok na oko, a rovnaký účinok sa môže očakávať u jeho derivátov. Avšak teraz sa zistilo, že metóda ošetrovania oftalmických stavov, ktorá zahŕňa podávanie účinného množstva muramylpeptidového derivátu pacientovi trpiacemu na oftalmický stav, má neočakávané pozitívny účinok.

Jedno vyhotovenie vynálezu predstavuje použitie muramylpeptidovej zlúčeniny na výrobu lieku pre ošetrovanie oftalmických chorôb a stavov.

Výraz "muramylpeptidová zlúčenina" má pre odborníka v odbore jasný význam. Obzvlášť predstavuje zlúčeninu obsahujúcu jeden alebo viacero zvyškov cukru, aspoň jeden zvyšok cukru, ktorý často bude zvyškom muramovej kyseliny, ktorý je substituovaný aspoň jednou alebo viacerými (a zvyčajne dvoma alebo viacerými) zvyškami aminokyselín. Muramylpeptidovými zlúčeninami môžu byť peptidoglykány, ktoré sú schopné zvyšovať bunečnú antigénnu odozvu u cicavcov a ktoré sú prototypmi muramyllopeptidu (MDP) alebo jeho analógmi alebo derivátmi.

Oftalmické stavy, pri ktorých môžu byť použité muramylpeptidové zlúčeniny, zahŕňujú zápal spojiviek, poruchy rohovky ako je keratitis, poruchy očných viečok, vysychanie očí a zranenie očí.

Zistilo sa, že muramylpeptidové zlúčeniny sú obzvlášť užitočné pri liečení stavov, ako je keratitis a keratouveitis, najmä keď sú spôsobené vírusovou, bakteriálnou alebo chlamydálnou infekciou. Jedna relatívne bežná forma keratitis je spôsobená vírusom Herpes simplex a je známa ako herpetická stromálna keratitis. Herpetická keratouveitis môže byť tiež spôsobená vírusom Herpes simplex a muramylpeptidové zlúčeniny sa teraz ukazujú byť obzvlášť účinné pri liečení oboch týchto stavov.

Je obzvlášť prekvapujúce, že muramylpeptidové zlúčeniny sú vhodné na ošetrovanie keratouveitis, pretože, ako bolo uvedené vyššie, je známe, že prototyp muramylpeptidu spôsobí uveitis.

Jedným dôvodom užitočnosti muramylpeptidových zlúčenín pri ošetrovaní stavov, ako je herpetická stromálna keratitis, je, že sú účinné ako antivírusové činidlá. Avšak ďalšou výhodou je, že sú schopné zabrániť alebo redukovať rozsah zjazvenia rohovky, ktoré často sprevádza tento stav. Zistilo sa, že pri podávaní pacientom trpiacim na herpetickú stromálnu keratitis, muramylpeptidové zlúčeniny urýchľujú vymiznutie stromálneho poškodenia a zvyšujú rýchlosť zlepšovania videnia.

Mechanizmus, ktorým muramylpeptidové zlúčeniny spôsobujú tieto prekvapujúce a prospešné účinky, nie je celkom jasný. Podľa jednej teórie nastáva tento efekt vďaka antivírusovým účinkom týchto zlúčenín, lebo rýchlejšie vylúčenie vírusovo nakazených buniek môže redukovať periódu infekcie, a tak možnosť zjazvenia. Podľa inej teórie muramylpeptidové zlúčeniny môžu regulovať aktivitu zápalových cytokínov, a tak inhibovať stimuláciu fibroblastov a ukladanie jazvových tkanív. Účinnosť tohto vynálezu však nie je ovplyvnená presnosťou alebo iným aspektom týchto teórií.

Muramylpeptidové deriváty sú preto tiež vhodné pre spôsob ošetrovania alebo prevencie zjazvenia rohovky spojeného s oftalmickými chorobami, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie účinného množstva muramylpeptidovej zlúčeniny pacientovi trpiacemu na oftalmickú chorobu.

Ako druhý aspekt vynálezu sa predpokladá použitie muramylpeptidovej zlúčeniny na prípravu lieku pre ošetrovanie alebo prevenciu zjazvenia rohovky spojené s oftalmickými chorobami.

Použitie muramylpeptidovej zlúčeniny spolupôsobí pri ošetrovaní akéhokoľvek oftalmického stavu, ktorého pravdepodobným následkom je zjazvenie, ale vyššie uvedené oftalmické choroby sú tie, v ktorých muramylpeptidové zlúčeniny sú obzvlášť vhodné pri prevencii zjazvenia.

Vďaka svojej schopnosti zabrániť zjazveniu pri rôznych oftalmických stavoch sú muramylpeptidové zlúčeniny obzvlášť účinné pri použití v kombinácii s druhým liekom, ktorý je použitý pri ošetrovaní tohto stavu, ale ktorý nemôže redukovať alebo predchádzať zjazveniu spôsobom, akým to môže vykonať muramylpeptidová zlúčenina.

Tretou úlohou vynálezu je poskytnúť produkt obsahujúci muramyl-dipeptid a druhú liečivú látku ako kombinovaný prípravok pre súčasné, oddelené alebo následné použitie pri ošetrovaní oftalmickej choroby alebo stavu.

Druhou liečivou látkou môže byť akákoľvek látka, ktorá je vhodná pre ošetrovanie oftalmického stavu, tieto látky sú dobre známe odborníkovi v odbore očného lekárstva a zahŕňujú antivírusové činidlá, antibakteriálne činidlá, steroidy a nesteroidné protizápalové látky.

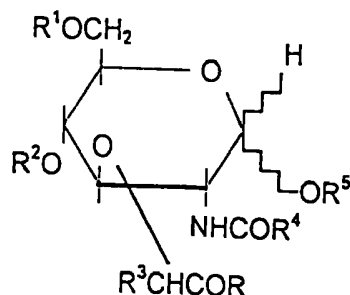
Stavy, pre ktoré je tento aspekt vynálezu obzvlášť užitočný, sú tie, ktoré sú uvedené vyššie v súvislosti s prvým a druhým aspektom vynálezu.

Je tak zrejmé, že tento vynález bude tiež užitočný pri spôsobe ošetrovania oftalmických stavov, pričom tento spôsob zahŕňa podávanie účinného množstva muramylpeptidovej zlúčeniny v kombinácii s účinným množstvom druhej liečivej látky pacientovi trpiacemu na oftalmický stav.

Ako bolo uvedené vyššie, druhá liečivá látka môže byť vybraná zo skupiny zahŕňujúcej antivírusové činidlá, antibakteriálne činidlá, steroidy a nesteroidné protizápalové látky.

Medzi činidlá, ktoré sú obzvlášť vhodné pre toto vyhotovenie vynálezu, patrí acyklovírus, idoxuridín, chloramfenikol, chlór-tetracyklín, kyselina fuzidová, gentamycín, neomycín, oflaxacín, polymixín, tetracyklín, tobramycín, betametazón, clobetazón, dexametazón, fluórmetiolón, hydrokortizón, prednizolón a flurbiprofén. Z uvedených látok sú výhodné acyklovírus alebo idoxuridín.

Mnoho muramylpeptidových zlúčenín vhodných pre tento vynález spadá do všeobecného vzorca I:



I

kde:

R¹ predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 22 uhlíkových atómov,

R² predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu obsahujúcu 1 až 22 uhlíkových atómov,

R³ predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 atómov uhlíka,

R⁴ predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 21 atómov uhlíka alebo arylovú skupinu obsahujúcu 6 alebo 10 atómov uhlíka,

R⁵ predstavuje atóm vodíka, a

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného z 2 až 6 aminokyselinových zvyškov, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou.

Výhodné acylové skupiny pre R¹ a R² sú acylové skupiny obsahujúce 1 až 5 uhlíkových atómov, ako je acetyl; pričom je žiaduce, aby počet uhlíkov v acylovej skupine nezahrňoval karbonylovú časť. Výhodné alkylové skupiny pre

R^3 sú alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metyl a etyl. Výhodné alkylové skupiny sú pre R^4 alkylové skupiny obsahujúce 1 až 6 atómov uhlíka, výhodne alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, ako je metyl alebo etyl; s výhodou aryllovú skupinu predstavuje fenyl.

Substituent R predstavuje výhodne mono-, di- alebo tripeptid. Proximálny peptidový zvyšok (alebo jediný peptidový zvyšok, pokiaľ je samotný) je výhodne tvorený l-aminokyselinou. Ako príklad možno uviesť:

L-alanyl	L-tryptofanyl
L-valyl	L-lyzyl
L-leucyl	L-ornityl
L-izoleucyl	L-arginyl
L- α -aminobutyryl	L-histidyl
L-seryl	L-glutamyl
L-treonyl	L-glutaminyl
L-metionyl	L-aspartyl
L-cysteiny	L-asparaginy
L-fenylalanyl	L-prolyl
L-tyrozyl	L-hydroxyprolyl

Výhodný je L-alanyl a L-treonyl.

Ďalšia aminokyselina z proximálneho konca peptidu má výhodne D-konfiguráciu. Je výhodne kyslá a môže to byť kyselina D-glutamová alebo D-asparágová alebo ich mono-, di- alebo zmesné alkylestery obsahujúce 1 až 22 uhlíkových atómov (výhodne 1 až 6 uhlíkových atómov), amidy alebo alkylamidy obsahujúce 1 až 4 uhlíkové atómy. (Výraz "zmesný" je použitý pokiaľ jedna karboxylová skupina je amidovaná a druhá esterifikovaná.) S výhodou sa používajú D-izoglutamín a D-glutamát.

Tretí aminokyselinový zvyšok z proximálneho konca reťazca, ak je prítomný, je výhodne v konfigurácii L, ako je uvedené vyššie v súvislosti s proximálnym aminokyselinovým zvyškom. Výhodné sú L-alanyl a L-lyzyl.

Aminokyselinový zvyšok alebo lineárny peptid je prípadne substituovaný aspoň jednou lipofilnou skupinou. Lipofilnou skupinou môže byť acylová skupina obsahujúca 10 až 22 atómov uhlíka ako je stearoyl alebo di-acyl-sn-glycero-3'-hydroxyfosforyloxyskupina obsahujúca v acyle 10 až 22 atómov uhlíka, kde napríklad každá z acylových skupín obsahujúcich 10 až 22 atómov uhlíka môže byť palmitoylová skupina. Lipofilná skupina môže byť alternatívne (alebo naviac, lebo môže byť prítomná viac ako jedna substitúcia) esterová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, ako je esterová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka; ako príklad možno uviesť butylesterovú skupinu.

Ako príklady muramyldipeptidov v rámci všeobecného vzorca I možno uviesť:

muroctazín, inak známy ako MDP-Lys (L18), (N²-(N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminy)-N⁶-stearoyl-L-lyzín);

MTP-PE (N-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-izoglutaminy-L-alanyl-2-(1',2'-dipalmitoyl-sn-glycero-3'-hydroxyfosforyloxy)etylamid, monosodný);

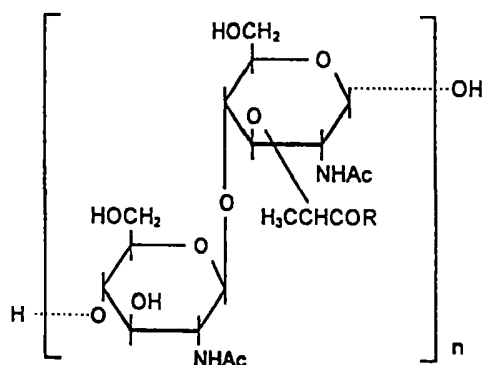
murabutid (N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamín-a-N-butylester) a

t-MDP (N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín).

Príprava muroctazínu je popísaná v patentovom spise EP-A-0 021 367 a US-A-4 317 771. Príprava MTP-PE je popísaná v EP-A-0 025 495. Príprava murabutidu je popísaná v Lefrancier a kol., J. Med. Chem., 25, 87 (1982). Príprava t-MDP môže byť vykonaná metódami známymi zo stavu techniky. Ako príklady patentových prihlášok, ktoré uvádzajú detaily prípravy muramylpeptidových zlúčenín, možno v zásade uviesť BE-A-0 834 753, BE-A-0 834 754, BE-A-0 847 103, BE-A-0 849 214, DE-A-2 710 455, DE-A-2 922 533, DE-A-2 747 379, DE-A-2 912 865, FR-A-2 355 505, FR-A-2 358 159, FR-A-2 375 249, EP-A-0 004 512, EP-A-0 002 677, JP-A-54 063 016, JP-A-54 073 729, JP-A-55 019 236, US-A-4 082 735 a US-A-

4 082 736. (Príprava prototypu muramyldipeptidu je popísaná v DE-A-2 450 355 a US-A-4 235 771). Všetky dokumenty uvedené v tejto špecifikácii sú tu použité ako odkaz.

Nie všetky muramyldipeptidy vhodné pre tento vynález spadajú do všeobecného vzorca I. Mnoho spadá do všeobecného vzorca II, ktorý predstavuje veľmi výhodnú skupinu zlúčenín pre použitie podľa tohto vynálezu:



II

kde:

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2.

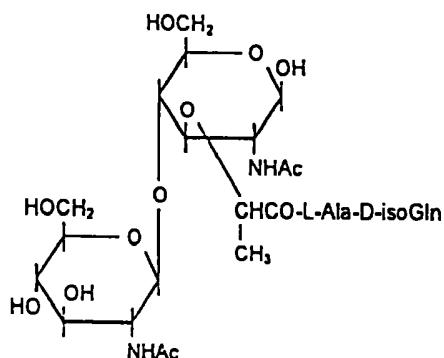
Výhodné hodnoty R sú uvedené vyššie vo vzťahu k všeobecnému vzorcu I. Obzvlášť výhodné je, pokiaľ peptid R zodpovedá peptidu v prototypu MDP (L-Ala-D-isoGln). Alternatívne, v inom výhodnom vyhotovení, môže R predstavovať L-Ala-D-Glu.

Výhodná hodnota n je 1.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú popísané v patentovom spise US-A-4 395 399 a výhodné vyhotovenia uvedené v tomto dokumente predstavujú

výhodné vyhotovenia tiež v tomto vynáleze. Naviac v tomto vynáleze môže byť skupina R lipofilne substituovaná, ako je popísané vyššie.

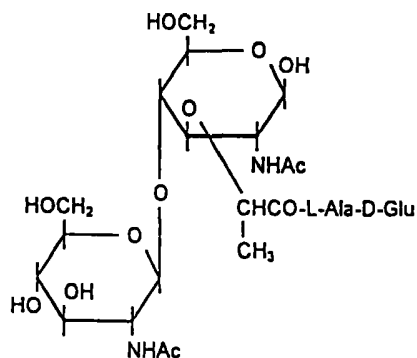
Jedna z najvýhodnejších zlúčenín pre použitie podľa vynálezu spadá do všeobecného vzorca II a predstavuje N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamín (GMDP), ktorý má štruktúru:



GMDP

Táto zlúčenina (zlúčenina II v US-A-4 395 399), tiež známa ako glykopín, už prešla predklinickými testami toxicity a farmakokinetickými pozorovaniami požadovanými pre povolenie pre klinické použitie v ZSSR (bývalom). Akútna toxicita u myší, meraná testom LD₅₀ je 7 g/kg. Toto číslo ukazuje, že zlúčenina je takmer rádovo menej toxická ako muroctazín, ktorý má hodnotu LD₅₀ u myší 625 mg/kg.

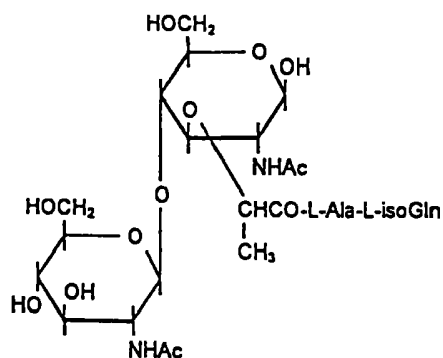
Zatiaľ čo pyrogenicita GMDP je dostatočne nízka preto, aby bol vhodný pre použitie podľa tohto vynálezu a nebráni jeho klinickému využitiu pre iné účely, môže byť za určitých okolností výhodné použitie dokonca ešte menej pyrogénneho analógu. Takýto analóg je dostupný a je ním N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamová kyselina (GMDP-A), ktorý zodpovedá zlúčenine III z patentového spisu US-A-4 395 399 a ktorý má nasledujúcu štruktúru:



GMDP-A

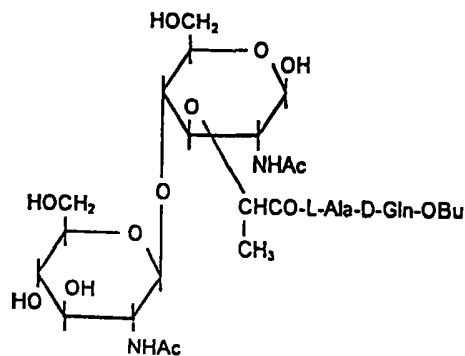
Iné výhodné zlúčeniny v rámci všeobecného vzorca II zahrňujú:

N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-izoglutamín (GMDP-LL), ktorý má štruktúru:



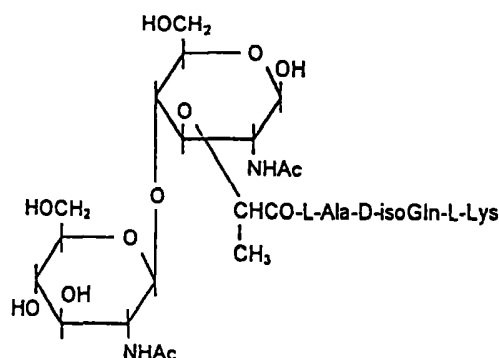
GMDP-LL

n-butylester N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamínu (GMDP-OBu), ktorý má štruktúru:



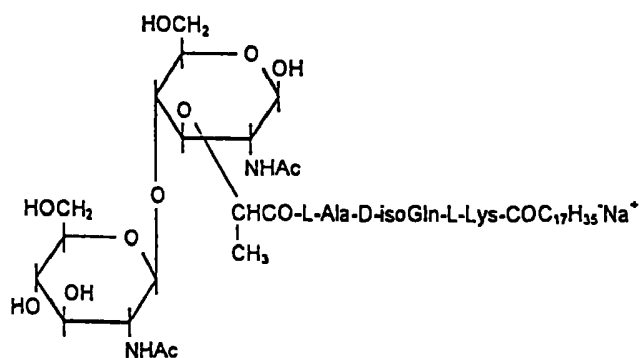
GMDP-OBu

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl-L-lyzín (GMDP-Lys), ktorý má štruktúru:



GMDP-Lys

N^{α} -[N-acetyl-D-glukóзаминил-(β1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl D-izoglutaminyl]- N^{ϵ} -stearyl-L-lyzín (GMDP-Lys(St)), ktorý má štruktúru:

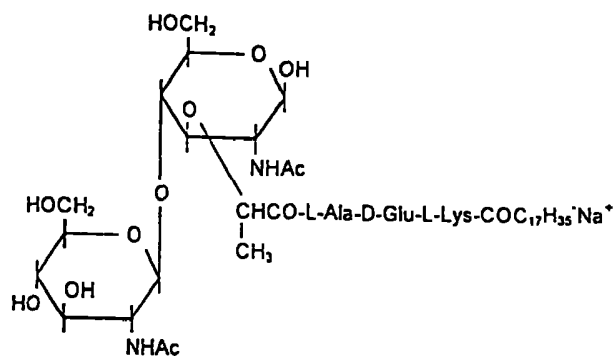


GMDP-Lys (St)

Iné vhodné zlúčeniny sú:

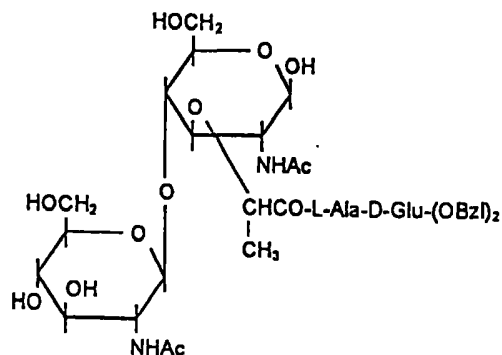
N^{α} -[N-acetyl-D-glukóзаминил-(β1-4)-N-acetylmuramyl-L-

alanyl-γ-D-glutamyl]- N^{ϵ} -stearyl-L-lyzín (GMDPA-Lys(St)), ktorý má štruktúru:

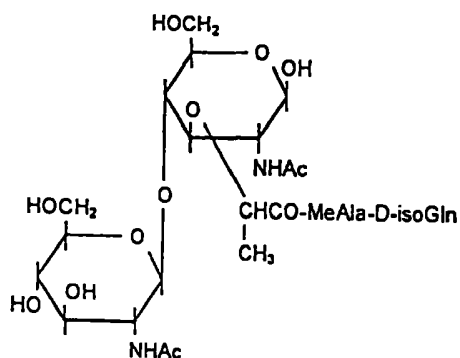


GMDPA-Lys (St)

dibenzylester N-acetyl-D-glukóزامинил-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamovej kyseliny (GMDPA (OBzl)₂), ktorý má štruktúru:

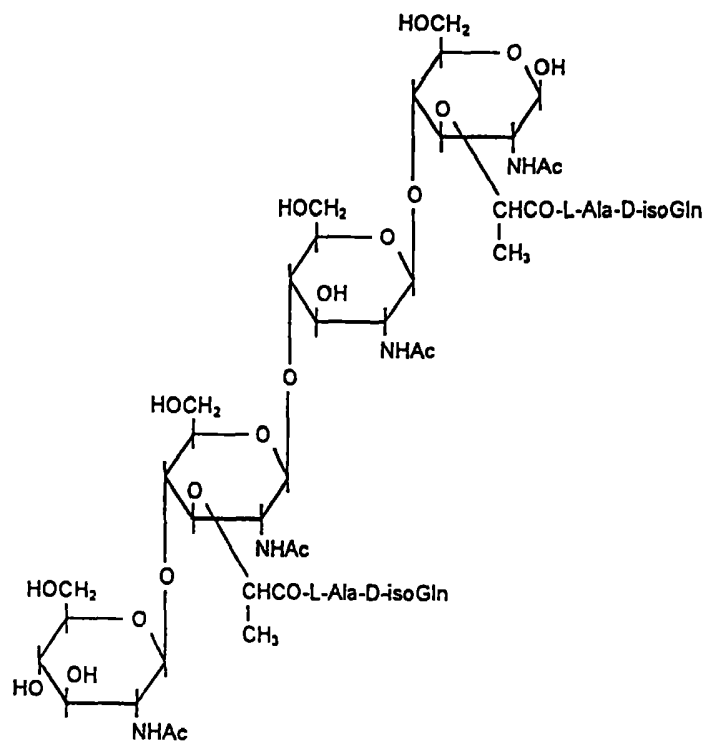
GMDPA (OBzl)₂

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-N-metyl-L-alanyl-L-izoglutamín (Me-GMDP), ktorý má štruktúru:

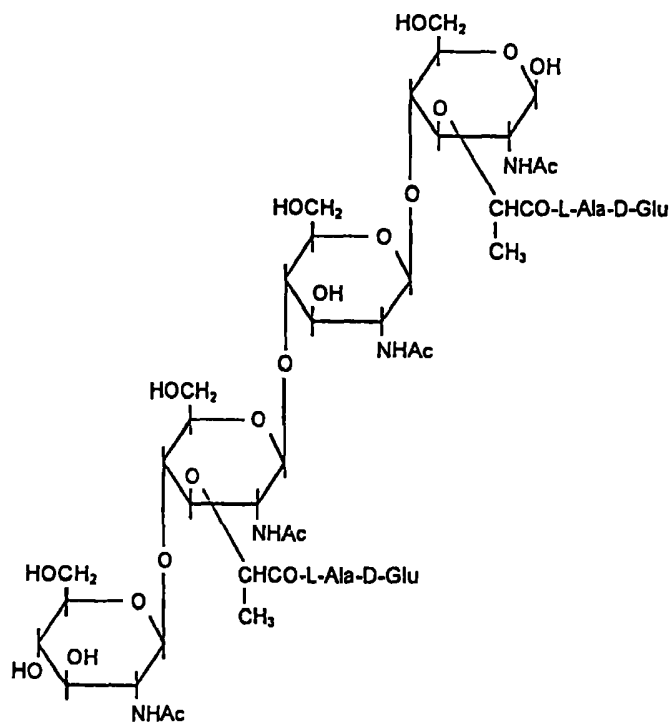


Me-GMDP

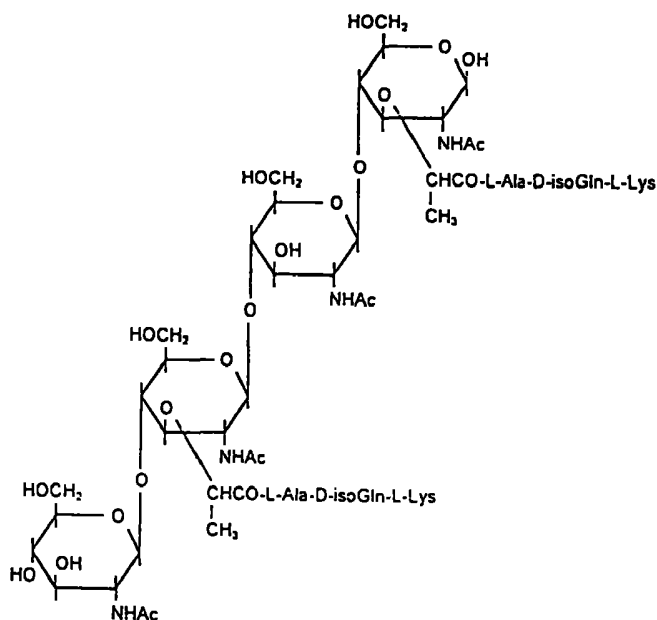
N-acetyl-D-glukóزامинил-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-(β 1--4)-N-acetyl-D-glukóزامинил-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutamín) ((GMDP)₂), ktorý má štruktúru:

 $(\text{GMDP})_2$

N-acetyl-D-glukóزامинил-($\beta 1\rightarrow 4$)-N-acetylmuramyl-($\beta 1\rightarrow 4$)-N-acetyl-D-glukóزامинил-($\beta 1\rightarrow 4$)-N-acetylmuramyl-bis-(L-alanyl-D-glutamová kyselina) ((GMDPA) $_2$), ktorý má štruktúru:

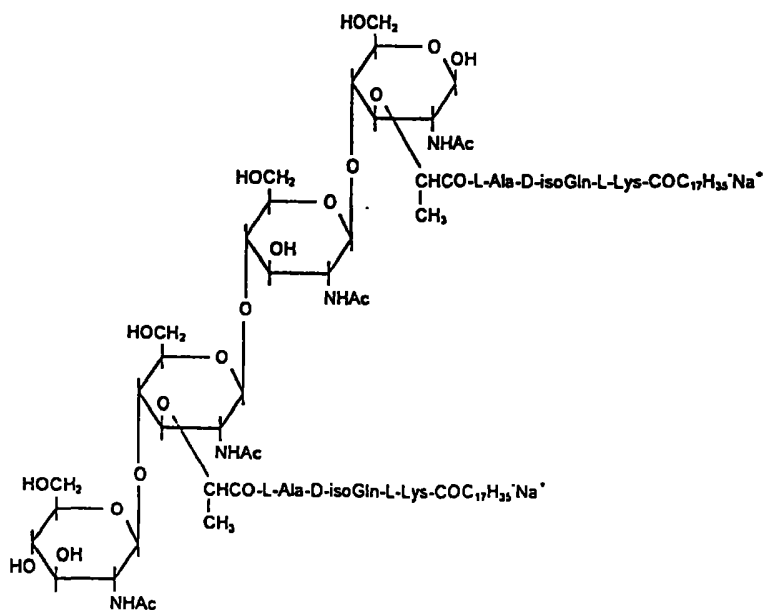
 $(\text{GMDPA})_2$

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1→4)-N-acetylmuramyl-(β1→4)-N-acetyl-D-glukóзаминил-(β1→4)-N-acetylmuramyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutaminy-L-lyzín) ((GMDP Lys)₂), ktorý má štruktúru:



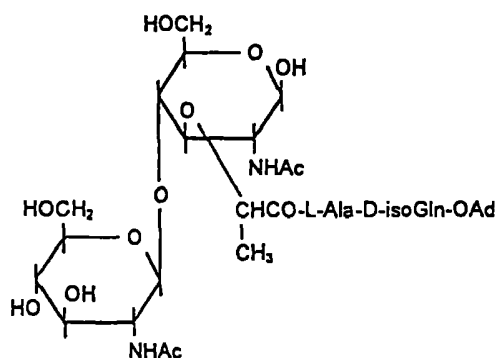
(GMDP Lys)₂

N-acetyl-D-glukóзаминил-(β1→4)-N-acetylmuramyl-(β1→4)-N-acetyl-D-glukóзаминил-(β1→4)-N-acetylmuramyl-bis-[L-alanyl-D-izoglutaminy-N^ε-stearyl-L-lyzín] ([GMDP-Lys(St)]₂), ktorý má štruktúru:



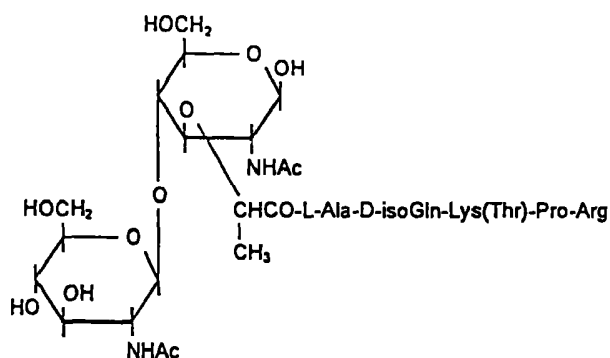
[GMDP-Lys(St)]₂

1-adamantylester N-acetyl-D-glukóزامинил-(β 1 $\rightarrow$ 4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamínu (GMDP-Ad), ktorý má štruktúru:



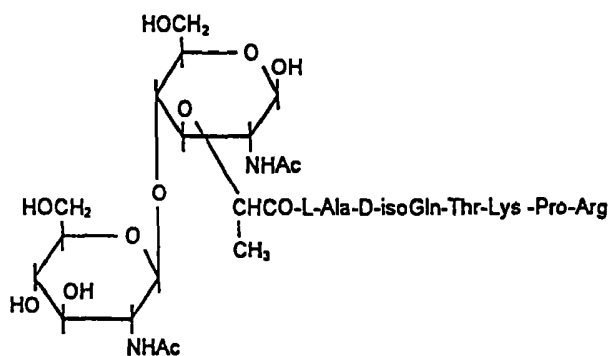
GMDP-Ad

L-treonyl-N^ε[N-acetyl-D-glukóзаминил-(β 1 $\rightarrow$ 4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl- γ -D-izoglutaminy]-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (GMDP-tuftsín E), ktorý má štruktúru:



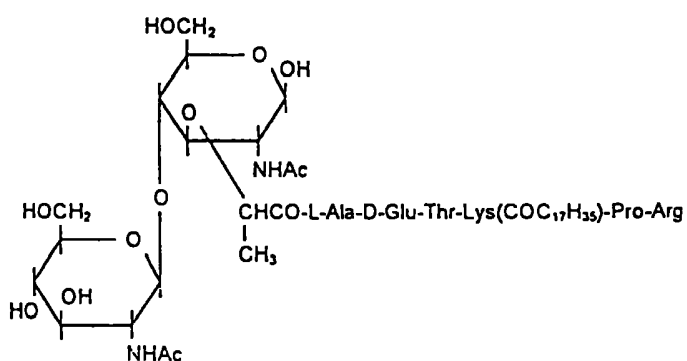
GMDP-tuftsín E

N-acetyl-D-glukóзаминил-(β 1 $\rightarrow$ 4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl- γ -D-izoglutaminy]-L-treonyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (GMDP-tuftsín A), ktorý má štruktúru:



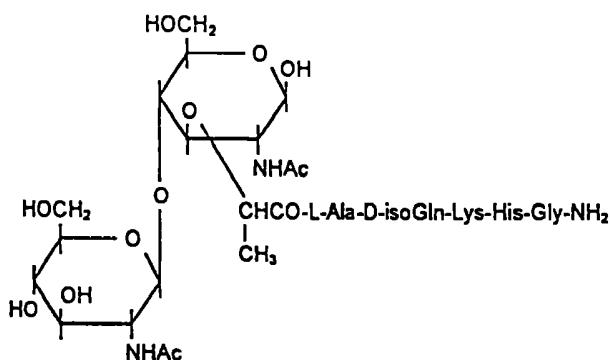
GMDP-tuftsín A

N-acetyl-D-glukóзаминил-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-a-D-glutamyl-L-lyzyl-L-treonyl-N^ε-stearyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (lipofilný GMDPA-tuftsín), ktorý má štruktúru:



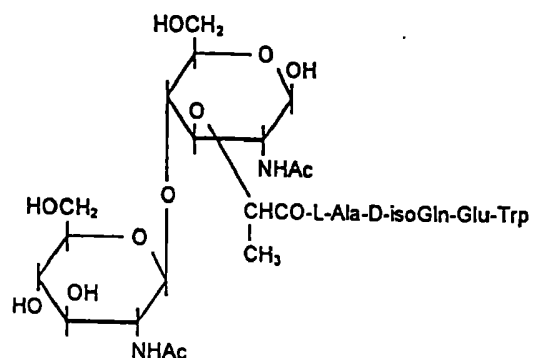
lipofilný GMDPA-tuftsín

N^ε-[N-acetyl-D-glukóзаминил-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl- γ -D-izoglutaminy]-L-lyzyl-L-histidyl-L-glycínamid(GMDPA-burzín), ktorý má štruktúru:



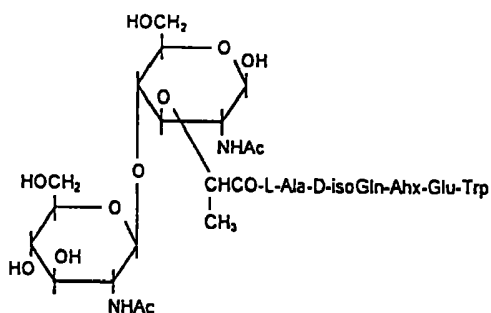
GMDPA-burzín

N-acetyl-D-glukóзаминил-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminy]-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén I), ktorý má štruktúru:



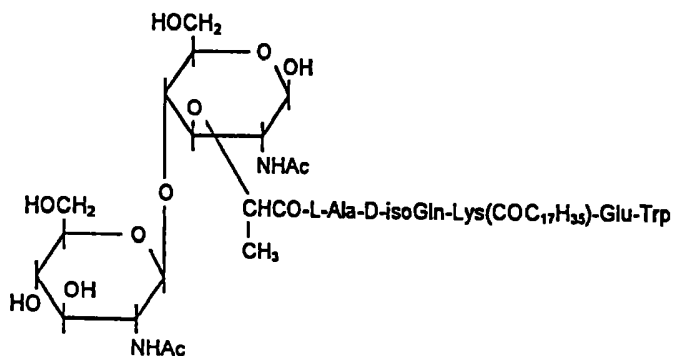
GMDP-tymogén I

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminy-ε-aminoheksanoyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén II), ktorý má štruktúru:



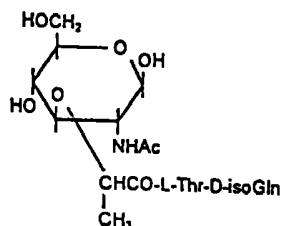
GMDP-tymogén II

N^α-[N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-alanyl-D-izoglutaminy]-N^ε-stearoyl-L-lyzyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén III), ktorý má štruktúru:



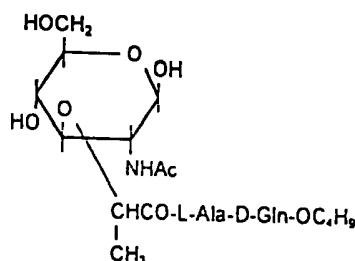
GMDP-tymogén III

N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín (THR-MDP), ktorý má štruktúru:



Thr-MDP

n-butylester N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamínu (Murabutid) ktorý má štruktúru:



Murabutid

Vo vyššie uvedených štruktúrach sú použité nasledujúce skratky:

- Bzl - benzyl
- Me - metyl
- Ahx - ϵ -aminohexanoyl.

Najvýhodnejšia zlúčenina je GMDP nasledovaná GMDP-A a murabutidom.

Glukóзаминyl-muramyldipeptidy v rozsahu všeobecného vzorca II môžu byť pripravené relatívne lacno a v dostatočne veľkom množstve spôsobom popísaným v patentovom spise US-A-4 395 399. Uvedený spôsob prípravy je založený na extrakcii a purifikácii disacharidovej zložky z baktérie *Micrococcus lysodecticus* a jej následnom chemickom naviazaní na dipeptid syntetizovaný napríklad spôsobom bežným v odbore syntézy peptidov. Disacharid môže byť tiež rovnako dobre syntetizovaný za použitia štandardnej metódy chémie cukrov.

Účinnosť muramylpeptidových zlúčenín podľa vynálezu bola demonštrovaná použitím orálnej aplikácie. Zloženie tabletiiek prípravku v tomto prípade zahŕňa farmaceuticky prijateľný excipient, konkrétne laktózu, škrob, polyvidón, stearát horečnatý a mastenec. Muramylpeptidové zlúčeniny môžu byť prispôsobené podľa požiadaviek pre trvalé alebo oneskorené uvoľňovanie. Inú možnosť predstavuje gastrický povlak.

Presné orálne dávkovanie pre podávanie bude vždy závisieť od klinického alebo ošetrojúceho lekára. V závislosti od toho môže byť pokladaná za prijateľnú denná orálna dávka v rozsahu od 0,1 do 50 mg na deň (alebo na dávkovú jednotku), pričom výhodná dávka môže byť 0,5 až 50 mg. Za optimálnu dennú dávku sa pokladá množstvo 1 až 20 mg.

Naviac sa môže odlišovať doba podávania. Doba podávania bude samozrejme závisieť v určitom rozsahu od úrovne dávkovania, to znamená, že nižšia dávka vedie k dlhšej požadovanej dobe podávania. Všeobecne platí, že doba podávania v rozmedzí 1 až 60 dní, výhodne 1 až 30 dní a obzvlášť výhodne 1 až 14 dní. Naviac podávanie nemusí byť nevyhnutne každodenné: tu uvádzaný príklad 2 používa systém podávania GMDP a tri dni jedenkrát denne, tri dni bez podávania GMDP, potom po dobu ďalšie tri dni podávanie GMDP jedenkrát denne. Iné obmeny, napríklad podávanie každý druhý deň, sa môžu tiež použiť.

Pretože sú muramylpeptidové zlúčeniny určené na ošetrovanie oftalmických stavov, je tiež možná ich formulácia pre topické podávanie do oka. Takáto formulácia bude všeobecne obsahovať farmaceuticky prijateľný excipient a ďalšie látky zvyčajné u týchto kompozícií.

Takéto formulácie sú nové, a preto sú v štyroch aspektoch tohto vynálezu popísané farmaceutické kompozície obsahujúce muramylpeptidové zlúčeniny spolu s farmaceuticky prijateľným excipientom alebo nosičom; vyznačujú sa tým, že kompozícia je formulovaná pre topické podávanie do oka.

Pri formulácii pre topické podávanie do oka môže kompozícia obsahovať jeden alebo viacero muramylpeptidov vo farmaceuticky prijateľnej oftalmickej masti alebo kréme. Alternatívne môže byť kompozícia vo forme kvapiek, ktoré budú obsahovať vhodné pufrý a konzervačné prostriedky bežné v odbore a známe odborníkovi v odbore.

Presné dávkovanie pre topické podávanie bude vždy závisieť od klinického alebo ošetrojúceho lekára. V závislosti od toho môže byť prijateľná denná dávka pre topické kompozície v rozsahu od 0,1 do 100 mg na deň (alebo na dávkovú jednotku), pričom výhodná dávka môže byť 0,5 až 50 mg na deň (alebo na dávkovú jednotku). Za optimálnu dennú dávku sa pokladá množstvo 1 až 20 mg.

Vynález bude ďalej doložený v nasledujúcich neobmedzujúcich príkladoch a obrázkoch, v ktorých:

Obrázok 1: je graf ukazujúci porovnanie účinkov muramylpeptidovej zlúčeniny GMDP a placebo na vymiznutie symptómov očnej herpetickej infekcie.

Obrázok 2: graf ukazujúci porovnanie účinkov muramylpeptidovej zlúčeniny GMDP a placebo na zahojenie epitelu pacientov trpiacich na dendritickú keratitis.

Obrázok 3: je graf ukazujúci porovnanie účinkov muramylpeptidovej zlúčeniny GMDP a placebo v prípade kompletného zmiznutia klinických symptómov u pacientov s herpeticou stromálnou keratitis.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Príklad 1

Použitie GMDP pri liečení oftalmickej herpetickej infekcie

Štúdia bola vykonávaná na pacientoch s herpetickými oftalmickými chorobami. Štúdie sa zúčastnilo 25 pacientov vo veku 16 až 60 rokov. V skupine bolo 16 mužov a 9 žien (tabuľka 1).

Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín. Prvá skupina vykazovala dendritickú herpetickú keratitis (DK) so stromálnou léziou (13 pacientov) a druhá skupina vykazovala herpetickú keratouveitis (KU) (12 pacientov).

Infekcia u pacientov s dendritickou keratitis so stromálnymi léziami bola sprevádzaná zasiahnutím očných viečok a spojiviek, prítomnosťou vriedkov na epitele rohovky a povrchovými stromálnymi vrstvami vo forme "rozvetvenia", perifokálnou stromálnou infiltráciou. U niektorých pacientov boli pozorované príznaky descemetitis a iritis.

Pred začiatkom testov boli prevládajúce symptómy u pacientov s keratouveitis stromálny zápal sprevádzaný edémom, infiltrácia a zápal očného vaskulárneho obalu. Stupeň závažnosti choroby sa pohyboval od 14 do 21 bodov.

Klinické hodnoty na začiatku štúdie u pacientov kontrolnej skupiny a skupiny ošetrenej GMDP sú zhrnuté v tabuľke 1.

Pre kontrolu bolo pri štúdiu použité placebo, pričom testy boli "dvojnásobne slepé" a pacienti dostávali po dobu 10 dní buď 1 mg GMDP za deň alebo identické tabletky placebo. Všetci pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdie, sa tiež podrobovali lokálnej a systematickej terapii prispôsobenej závažnosti a klinickej forme ochorenia.

Pred začiatkom štúdie boli vykonané nasledujúce procedúry: zhromaždenie dát o prípade, klinické testy, zistenie teploty, odobranie vzorky krvi pre klinické analýzy (hemoglobín, celkový počet buniek, ESR), odobranie vzoriek zo spojiviek infikovaného oka pre bakteriologické analýzy.

Vyšetrenie očí zahrňovalo testovanie zrakovej ostrosti, očné biomikroskopiu po vyfarbení fluoresceínom, vyšetrenie vnútorného oka, zisťovanie intraokulárneho tlaku pomocou Maklokovho tonometra a, ak to nebolo vzhľadom k stavu oka možné, pomocou palpácie.

Imunologické vyšetrenia zahrňovali: odobranie sterov zo spojiviek infikovaného oka, odobranie vzoriek slz z infikovaného a neinfikovaného oka a vzoriek krvi.

Po vykonaní kompletnej sady klinických a imunologických vyšetrení (prvý a druhý deň po prijíme na kliniku) boli s pacientom začaté skúšky a začalo podávanie liekov.

Počas liečenia a pozorovania bol denne skúmaný zdravotný stav pacientov, ich teplota a očná biomikroskopia po sfarbení fluoresceínom. Každé tri dni bola testovaná zraková ostrosť a bola vykonávaná tonometria. Hematologické a imunologické vyšetrenia boli opakované 3 až 4 dni po skončení podávania testovaných látok. Bakteriologická analýza obsahu spojivkového vaku a iné dodatočné vyšetrenia boli vykonávané podľa indikácií.

Odhad závažnosti očnej choroby

Pre odhad závažnosti očnej choroby boli klinické symptómy ocenené trojbodovým systémom: závažné - 3, stredné - 2, ľahké - 1. Každý zo symptómov choroby bol vyjadrený bodovou hodnotou a zistila sa celková intenzita zápalu.

U každého pacienta bolo denne okrem hodnotenia zrakovej ostrosti vykonávané klinické hodnotenie.

Bezpečnosť a tolerancia látok

Bezpečnosť a tolerancia látok bola zisťovaná na základe klinických skúšok, ktoré zahrňovali subjektívne pozorovanie pacienta, kontrolu alergických vedľajších reakcií, objektívne údaje o stave vnútorných orgánov, teplotu, hematologické výsledky.

Zisťovanie klinickej účinnosti sa vykonávalo podľa nasledujúcich kritérií:

- stupeň epitelopatie a doba potrebná na celkovú epitelizáciu rohovky
- vymiznutie symptómov iritis

- vymiznutie stromálnych infiltrácií
- komplikácie počas zápalového procesu a ich charakter
- zmeny v zrakovej ostrosti

Výsledky

(i) Bezpečnosť a tolerancia

Nepozorovali sa žiadne subjektívne problémy a vedľajšie účinky prisúdiť týmto látkam. Udržal sa všeobecne dobrý zdravotný stav a neboli pozorované žiadne horúčkové stavy alebo podstatné zmeny v klinických krvných testoch.

(ii) Účinnosť a aktivita

Klinické výsledky pacientov v skupine ošetrenej látkou a placebom sú porovnané v tabuľke 2. Vo väčšine parametrov bol pozorovaný trend k rýchlejšiemu hojeniu u skupiny pacientov ošetrených GMDP, obzvlášť pri spojení výsledkov u DK a KU. Tieto výsledky však neboli štatisticky významné. U mnohých parametrov sa získali horšie výsledky u skupiny pacientov trpiacich na KU ošetrených GMDP. Tieto výsledky sa javia ako do značnej miery ovplyvnené jedným prípadom, ktorý vykazoval obzvlášť pomalé zlepšenie zdravotného stavu. U liečenej skupiny bolo, v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo, pozorované oveľa väčšie zlepšenie zrakovej ostrosti. Platilo to ako o pacientoch trpiacich na DK, tak o pacientoch trpiacich na KU.

Na obrázkoch 1 a 2 je ukázaný vývoj klinických parametrov v čase. Znova je zrejмый zhodný trend k rýchlejšiemu zahojeniu u skupiny ošetrenej GMDP.

Záver

i) Klinické testy ukázali zreteľné výhody GMDP pri ošetrení pacientov s dendritickou herpetickou keratitis.

ii) Výsledky imunologickej kontroly neukázali akýkoľvek stály trend, ktorý by mohol mať vzťah k účinnosti skúmanej látky. Vymiznutie lymfocytovej reaktivity na HSV je však jasnejšie zrejme u skupiny pacientov, ktorým bol podávaný GMDP. Podľa testu na zistenie HSV antigénu v spojivkách infikovaného oka boli tiež zaznamenané určité výhody u pacientov, ktorý bol podávaný GMDP.

iii) Boli zaznamenané tieto skutočnosti: výborná tolerancia GMDP a placebo; neprítomnosť vedľajších alergických reakcií rovnako ako neprítomnosť zmien celkového zdravotného stavu; teploty a klinických krvných hodnôt.

Tabuľka 1 Hlavné znaky kontrolnej skupiny a skupiny ošetrenej GMDP

	Skupina	
	Kontrola	GMDP
Celkový počet	13	12
muži	9	7
ženy	4	5
Vek, priemer (smerodajná odchýlka)	42,8 (2,9)	44,3 (3,7)
Klinická podskupina		
Dendritická keratitis	7	6
Keratouveitis	6	6
Doba od prvej infekcie HSV		
> 20 rokov	5	3
< 20 rokov	4	5
prvý prípad	4	4
Doba predchádzajúcej remisie		
Priemer (smer. odchýlka) (mesiace)	27,7 (16,7)	68,4 (29,5)
Rozmedzie	1 mesiac až 13 rokov	2 mesiace až 20 rokov
Doba trvania infekčného stavu		
Pred začiatkom testu:		
Priemer (smer. odchýlka) (dni)	29,5 (5,2)	23,6 (5,4)
Celkové bodové hodnotenie na začiatku testu		
Priemer (smerodajná odchýlka)	16,1 (0,9)	15,1 (0,8)
Zraková ostrosť na začiatku testu		
Priemer (smerodajná odchýlka)	0,27 (0,07)	0,27 (0,06)

Tabuľka 2 : Prehľad výsledkov

Doba	Skupina	
	Placebo	GMDP
Doba dosiahnutia celkového skóre 0 (dni)		
Celkom	15,3 (1,6)	14,4 (2,6)
DK	13,3 (2,5)	9,8 (1,2)
KU	17,7 (1,4)	19,0 (4,4)*
Doba dosiahnutia 50 % zhojenia (dni)		
Celkom	7,2 (0,6)	6,4 (0,7)
DK	5,6 (0,6)	4,8 (1,0)
KU	9,0 (0,5)	8,0 (0,6)
Doba dosiahnutia mulovej epitelopatie (dni)		
Celkom	14,0 (1,5)	13,5 (2,7)
DK	11,6 (2,3)	8,3 (1,7)
KU	16,8 (1,3)	18,7 (4,4)*
Doba dosiahnutia 50 % epitelopatie (dni)		
Celkom	7,3	6,8
DK	5,4	5,5
KU	9,5	8,0
Doba dosiahnutia kompletnej epitelizácie (dni)		
DK	9,4 (2,9)	5,5 (1,4)
Zmeny zrakovej ostrosti (skóre)		
Celkom	0,22 (0,02)	0,34 (0,07)
DK	0,20 (0,03)	0,28 (0,08)
KU	0,25 (0,03)	0,40 (0,11)
Rozpustenie infiltrátu (dni)		
Celkom	15,2 (1,6)	14,0 (2,5)
DK	13,3 (2,5)	9,8 (1,2)
KU	17,3 (1,4)	18,2 (4,4)*
Vymiznutie iritis (dni)		
Celkom	8,7 (0,7)	11,2 (3,5)
DK	7,8 (1,4)	4,3 (0,3)
KU	9,3 (0,8)	14,7 (4,8)*

Príklad 2

Použitie GMDP pri ošetrovaní herpetickej stromálnej keratitidy

Druhý klinický test bol vykonaný v zásade podobným spôsobom, aký je popísaný v príklade 1. Testu sa podrobilo celkovo 60 pacientov trpiacich na herpeticú stromálnu keratitidu. Títo pacienti boli pre podávanie tabletiiek GMDP a identických tabletiiek placebo náhodne rozdelení do dvoch skupín (2 skupiny po 30).

Dávka bola 20 mg GMDP denne, pričom systém podávania bol nasledujúci: GMDP alebo placebo jedenkrát denne po dobu 3 dní, 3 dni zdržanie (bez podávania GMDP/placeba), GMDP alebo placebo jedenkrát denne po dobu 3 dní.

Pacientom sa navyše dostávalo sprievodné ošetrovanie (antivírusovým acyklovírusom, antibiotikami atď.) podľa bežnej praxe.

Vyhodnotenie liečenia bolo vykonané bodovým ohodnotením, ktoré sledovalo nasledujúce parametre: stromálne postihnutie (povrchové, hlboké, edém rohovky, descemetitis), vredy rohovky (bodové, plošné), postihnutie vnútra oka (precipitáty, hypopion, iritis), hyperaémia (spojivková a perikorneálna).

Výsledky ukazujú, že ošetrovanie GMDP zlepšovalo vymiznutie väčšiny klinických symptómov a urýchlilo zlepšenie zrakovéj ostrosti. Napríklad priemerná doba k 50 % vymiznutia stromálneho postihnutia bola u skupiny ošetrenej placebom 7,3 dní a u skupiny ošetrenej GMDP 5,8 dní. Priemerná doba kompletného vyliečenia bola 14,9 dní prvej skupiny a 10,6 dní u druhej. Časový priebeh kompletného vymiznutia príznakov je uvedený na obrázku 3. Analýza rozsahu vymiznutia príznakov v následných časových okamihoch ("chisquared test") ukazuje, že medzi 8 a 14 dňom vrátane, významne ($p < 0,05$) viac pacientov dostávajúcich GMDP vykazuje vymiznutie príznakov v porovnaní so skupinou pacientov dostávajúcich placebo. Zraková ostrosť v

skupine ošetrenej GMDP dosiahla priemerné hodnoty 0,60 počas 10 dní, zatiaľ čo v skupine ošetrenej placebom iba 0,49.

.

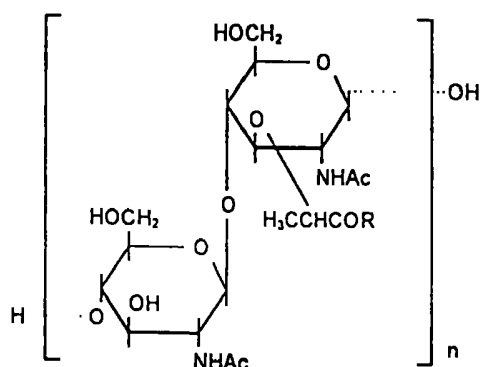
.

.

.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie muramylpeptidovej zlúčeniny všeobecného vzorca II:



kde:

II

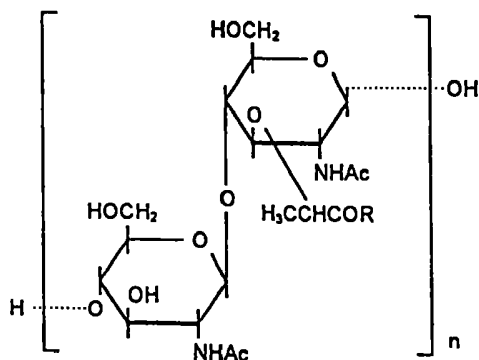
R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2,

na prípravu prostriedku pre ošetrovanie oftalmických chorôb alebo stavov.

2. Použitie muramylpeptidovej zlúčeniny všeobecného vzorca II:



II

kde:

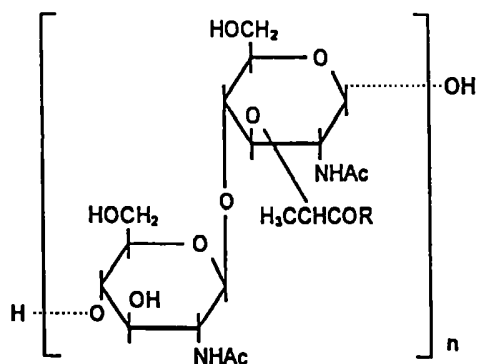
R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2,

na prípravu prostriedku pre ošetrovanie alebo prevenciu zjazvenia rohovky spojeného s oftalmickou chorobou alebo stavom.

3. Produkt, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje muramylidipeptid všeobecného vzorca II:



II

kde

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2,

a druhú liečivú látku ako kombinovaný prostriedok pre súčasné, oddelené alebo následné použitie pre ošetrovanie oftalmickej choroby alebo stavu.

4. Produkt podľa nároku 3, **vyznačujúci sa tým**, že druhá liečivá látka je antivírusové činidlo, antibakteriálne činidlo, steroidný alebo nesteroidný protizápalový liek.

5. Produkt podľa nároku 4, **vyznačujúci sa tým**, že druhá liečivá látka je acyklovírus, idoxuridín, chloramfenikol, chlór-tetracyklín, kyselina fuzidová, gentamycín, neomycín, oflaxacín, polymixín, tetracyklín, tobramycín, betametazon, clobetazón, dexametazón, fluórmetylón, hydrokortizón, prednizilón, alebo flurbiprofén.

6. Produkt podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že druhá liečivá látka je acyklovir, alebo idoxuridín.

7. Použitie podľa nároku 1, alebo 2, alebo produkt podľa niektorého z nárokov 3 až 6, kde oftalmická choroba, alebo stav je zápal spojiviek, choroba rohovky, ako je keratitída, choroba očných viečok, alebo poškodenie oka.

8. Použitie, alebo produkt podľa nároku 7, kde stav je herpetická stromálna keratitída.

9. Použitie, alebo produkt podľa niektorého z nárokov 1 až 8, kde n je 1.

10. Použitie, alebo produkt podľa nároku 9, kde proximálny aminokyselinový zvyšok je zvyšok L-aminokyseliny.

11. Použitie, alebo produkt podľa nároku 10, kde proximálny aminokyselinový zvyšok, alebo jediný aminokyselinový zvyšok, v prípade, že je prítomný len jeden, je zvyšok L-alanínu.

12. Použitie, alebo produkt podľa niektorého z nárokov 9 až 11, kde druhý aminokyselinový zvyšok od proximálneho konca peptidu, pokiaľ je prítomný je v D-konfigurácii.

13. Použitie, alebo produkt podľa nároku 12, kde uvedený druhý aminokyselinový zvyšok je kyselina D-glutamová, alebo D-asparágová, alebo ich mono-, di-, alebo zmesný alkylester obsahujúci 1 až 22 atómov uhlíka,

výhodne obsahujúci 1 až 6 atómov uhlíka, amid, alebo alkylamid obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka.

14. Použitie alebo produkt podľa niektorého z nárokov 11 až 13, kde uvedený druhý aminokyselinový zvyšok je D-izoglutaminyl alebo D-glutamyl.

15. Použitie alebo produkt podľa niektorého z nárokov 9 až 14, kde tretí aminokyselinový zvyšok z proximálneho konca peptidu, ak je prítomný, je v L-konfigurácii.

16. Použitie alebo produkt podľa nároku 15, kde tretí aminokyselinový zvyšok je L-alanyl alebo L-lyzyl.

17. Použitie alebo produkt podľa niektorého z nárokov 9 až 16, kde aminokyselinový zvyšok alebo lineárny peptid je prípadne substituovaný aspoň jednou lipofilnou skupinou.

18. Použitie alebo produkt podľa nároku 9, kde zlúčenina je N-acetyl-glukóзаминyl-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamín (GMDP).

19. Použitie alebo produkt podľa nároku 9, kde zlúčenina je: N-acetyl-D-glukóзаминyl-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamová kyselina (GMDP-A),

N-acetyl-D-glukóзаминyl-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamová kyselina (GMDP-A),

n-butylester N-acetyl-glukóзаминyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamínu (GMDP-OBu),

N^{α} -[N-acetyl-D-glukóзаминyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]- N^{ϵ} -stearoyl-L-lyzín (GMDP-Lys(St)),

N^{α} -[N-acetyl-D-glukóзаминyl-(β 1-4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl- γ -D-glutamyl]- N^{ϵ} -stearoyl-L-lyzín (GMDP-Lys(St)),

dibenzylester N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutamatej kyseliny (GMDPA (OBzl)₂),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-N-metyl-L-alanyl-D-izoglutamín (Me-GMDP),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-(β1--4)-N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutamín) ((GMDP)₂),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-(β1--4)-N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-bis-(L-alanyl-D-glutamová kyselina) ((GMDPA)₂),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-(β1--4)-N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-bis-(L-alanyl-D-izoglutaminy-L-lyzín) ((GMDP Lys)₂),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-(β1--4)-N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-bis-[L-alanyl-D-izoglutaminy-N^ε-stearoyl-L-lyzín] ([GMDP-Lys(St)]₂),

1-adamantylester N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutamínu (GMDP-Ad),

L-treonyl-N^ε-[N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminy]-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (GMDP-tuftsín E),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminy-L-treonyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (GMDP-tuftsín A),

N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-α-D-glutamyl-L-lyzyl-L-treonyl-N^ε-stearoyl-L-lyzyl-L-prolyl-L-arginín (lipofilný GMDPA-tuftsín),

N^ε-[N-acetyl-D-glukóزامинил-(β1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-γ-D-izoglutaminy]-L-lyzyl-L-histidyl-L-glycínamid(GMDPA-burzín),

N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén I),

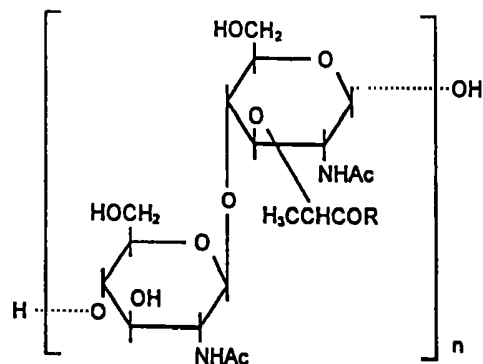
N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl- ϵ -aminohexanoyl-L-glutamyl-L-tryptofán(GMDP-tymogén II),

N^{α} -[N-acetyl-D-glukózaminyl-(β 1--4)-N-acetylmuramyl-L-alanyl-L-alanyl-D-izoglutaminyl]- N^{ϵ} -stearoyl-L-lyzyl-L-glutamyl-L-tryptofán (GMDP-tymogén III),

N-acetylmuramyl-L-treonyl-D-izoglutamín (Thr-MDP) alebo

n-butylester N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-glutaminu (Murabutid).

20. Spôsob ošetrovania oftalmických stavov, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa podávanie účinného množstva muramylpeptidového derivátu vzorca II:



II

kde:

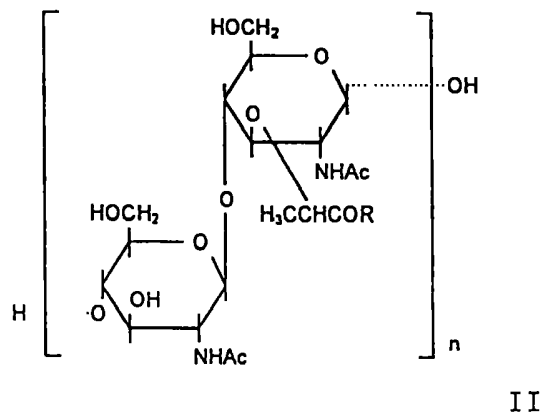
R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2,

pacientovi trpiacemu na oftalmický stav.

21. Spôsob ošetrovania alebo prevencie zjazvenia rohovky spojeného s oftalmickou chorobou, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie účinného množstva muramylpeptidovej zlúčeniny vzorca II:



kde

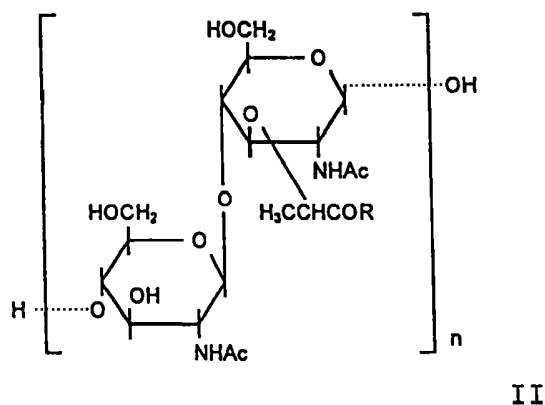
R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2,

pacientovi trpiacemu na oftalmickú chorobu.

22. Spôsob ošetrovania oftalmického stavu, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie účinného množstva muramylpeptidovej zlúčeniny vzorca II:



kde

R predstavuje zvyšok aminokyseliny alebo lineárneho peptidu tvoreného 2 až 6 aminokyselinovými zvyškami, pričom aspoň jeden zo zvyškov je prípadne substituovaný lipofilnou skupinou,

a

n je 1 alebo 2,

v kombinácii s účinným množstvom druhej liečivej látky pacientovi trpiacemu na oftalmický stav.

23. Spôsob podľa niektorého z nárokov 20 až 22, **vyznačujúci sa tým**, že podávaná muramylpeptidová zlúčenina je GMDP.

24. Spôsob podľa nároku 23, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva 0,1 až 50 mg GMDP denne.

25. Spôsob podľa nároku 24, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva 0,5 až 50 GMDP denne.

26. Spôsob podľa nároku 25, **vyznačujúci sa tým**, že sa podáva 1 až 20 mg GMDP denne.

27. Spôsob podľa niektorého z nárokov 20 až 26, **vyznačujúci sa tým**, že doba podávania je 1 až 60 dní.

28. Spôsob podľa nároku 27, **vyznačujúci sa tým**, že doba podávania je od 1 do 30 dní.

29. Spôsob podľa nároku 28, **vyznačujúci sa tým**, že doba podávania je 1 až 14 dní.

30. Spôsob podľa niektorého z nárokov 20 až 26, **vyznačujúci sa tým**, že zlúčenina je podávaná nasledovne:

i) tri dni podávania

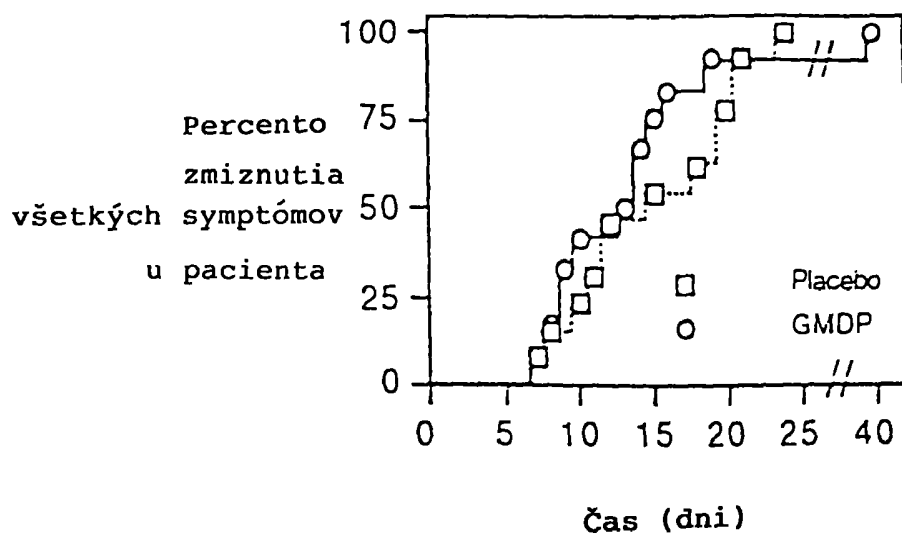
ii) tri dni bez podávania

iii) záverečné tri dni podávania.

1/1

Obr. 1

Účinok GMDP na zmiznutie všetkých symptómov
(klinické hodnotenie = 0) očnej herpetickej
infekcie behom času.



Obr. 2

Účinok GMDP na zahojenie epitelu pacientov
s dendritickou keratitídou behom času
(úplné zahojenie = epitelopatické hodnotenie 0).

