

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

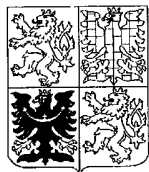
2000 - 3164

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 9/16
A 61 K 31/00
A 61 K 31/4184
A 61 K 47/02
A 61 K 47/34
A 61 P 9/00
A 61 P 9/12
A 61 P 39/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.03.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.03.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/52366**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/JP99/01011**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/44590**

(71) Přihlašovatel:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka-shi, JP;

(72) Původce:

Igari Yasutaka, Kobe-shi, JP;
Saikawa Akira, Nagaokakyo-shi, JP;
Inada Yoshiyuki, Kawanishi-shi, JP;
Kamei Shigeru, Takarazuka-shi, JP;

(74) Zástupce:

Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Neustupného 1832/22,
Praha 5, 15500;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Prostředek s prodlouženým uvolňováním pro antagonistu angiotensinu II, jeho příprava a použití

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká prostředku s prodlouženým uvolňováním, který obsahuje sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II (s vyloučením 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]imidazol[4,5-b]pyridinu a jeho soli), její prekurzor nebo jejich soli, biodegradabilní polymer a volitelně také polyvalentní kov.

CZ 2000 - 3164 A3

Prostředek s prodlouženým uvolňováním pro antagonistu angiotensinu II, jeho příprava a použití

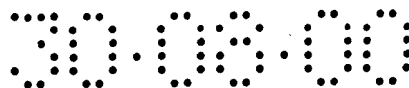
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká prostředku s prodlouženým uvolňováním pro sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, způsobu jeho výroby, jeho použití jako léku atd.

Dosavadní stav techniky

Renin-angiotensinový systém, spolu s aldosteronovým systémem, je součástí homeostázy ovládající systémový krevní tlak, množství tělních tekutin, rovnováhu mezi elektrolyty apod. Vztah mezi renin-angiotensinem a hypertenzí byl vyjasněn na základě skutečnosti, že angiotensin II, mající mohutný vasokonstriktivní účinek, zvyšuje krevní tlak prostřednictvím receptorů angiotensinu II na buněčné membráně. Antagonista angiotensinu II je proto používán pro léčbu hypertenze způsobené angiotensinem. Dosud byly léky mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II podávány perorálně. Tyto léky však byly aplikovány pro symptomatickou terapii, která vyžaduje opakované podávání po dlouhou dobu. Kvůli nezbytnosti nepřetržitého podávání, společného dávkování s jinými léky při orální aplikaci apod., nelze ignorovat zátěž, které je pacient, přijímající perorálně tento druh léku, vystaven. Navíc existuje možnost, že se pacientův stav při přerušení příjmu tohoto druhu léku změní. Z hlediska bezpečné a spolehlivé léčby nemusí tedy orální podávání léků, majících antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, být nutně uspokojivé.

Existuje článek (Pharmaceutical Research, 14, 887-891 (1997)), ve kterém je popsán prostředek s prodlouženým uvolňováním pro 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]imidazo[4,5-b]pyridin mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, přičemž uvedený prostředek obsahuje vysokomolekulární polylaktid (hmotnostní průměr molární hmotnosti $M_w = 82\ 000$ g/mol) a polyethylenglykol 400 distearát. Je tam také uvedeno, že počáteční prudké uvolnění z prostředku s prodlouženým uvolňováním, který obsahuje přibližně 10 % léčiva, činí přibližně 20 %.



V japonské publikaci překladu mezinárodní patentové přihlášky č. 504017/1998 je popsán prostředek, vyznačující se tím, že fyziologicky aktivní protein spolu s kovovou kationovou složkou je dispergován v biokompatibilním polymeru.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká prostředku s prodlouženým uvolňováním, obsahující velká množství sloučeniny, která má antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, a jejíž počáteční prudké uvolnění je malé, přičemž tento prostředek je schopen - po počátečním prudkém uvolnění - rychlost uvolňování zmíněné sloučeniny regulovat.

Vynálezci pečlivě provedli rozsáhlé studie, aby vyřešili výše uvedené problémy, a nakonec zjistili, že prostředek s prodlouženým uvolňováním, obsahující sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči angiotensinu II, může obsahovat uvedenou sloučeninu ve velkém množství, že rychlost uvolňování uvedené sloučeniny může být regulována přidavkem polyvalentní kovové sloučeniny, a že podáváním uvedeného prostředku kryse se spontánní hypertenzí (SHR) se koncentrace léku v krvi krysy zachovává, zatímco krevní tlak krysy může být snížen při dlouhodobém udržení cirkadického rytmu krevního tlaku. Vynálezci provedli další výzkumy založené na tomto zjištění a dospěli k předkládanému vynálezu.

Konkrétněji se předkládaný vynález týká

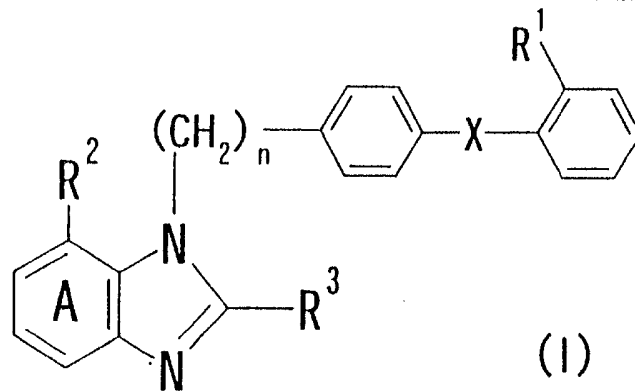
1) prostředku s prodlouženým uvolňováním, který obsahuje sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II (s vyloučením 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]imidazo[4,5-b]pyridinu a jeho solí), její prekurzor nebo jejich sůl, a biodegradabilní polymer,

2) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je nepeptidová sloučenina,

3) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je sloučenina mající v molekule kyslíkový atom,

4) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je sloučenina mající etherovou vazbu nebo karboxylovou skupinu,

5) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je sloučenina obecného vzorce (I):



kde R^1 je skupina schopná vytvořit anion nebo skupina schopná se v něj přeměnit, X znamená, že fenylenová a fenylová skupina jsou k sobě vázány buď přímo nebo prostřednictvím spaceru, jehož řetězec tvoří dva atomy nebo méně, n je celé číslo rovné 1 nebo 2, kruh A je benzenové jádro mající - vedle skupiny R^2 - volitelnou substituci, R^2 je skupina schopná vytvořit anion nebo skupina schopná se v něj přeměnit a R^3 je volitelně substituovaný uhlovodíkový zbytek, který může být navázán prostřednictvím heteroatomu, nebo její soli,

6) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je Losartan, Eprosartan, Candesartan, Candesartan cilexetil, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan nebo Tasosartan,

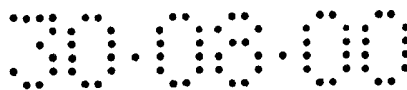
7) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylová nebo její sůl,

8) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenylyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát nebo jeho soli,

9) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kdy sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenylyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylová nebo její soli,

10) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), kde biodegradabilním polymerem je polymer kyseliny α -hydroxykarboxylové,

11) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 10), kde polymerem kyseliny α -hydroxykarboxylové je kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové,



12) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 11), kde molární poměr kyseliny mléčné a kyseliny glykolové je 100/0 až 40/60,

13) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 10), kde hmotnostní průměr molární hmotnosti polymeru je 3000 až 50 000 g/mol,

14) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), určeného pro injekce,

15) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), který dále obsahuje polyvalentní kov,

16) prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 15), kdy polyvalentním kovem je zinek,

17) prostředku s prodlouženým uvolňováním, který obsahuje sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, její prekurzor nebo jejich sůl, biodegradabilní polymer a polyvalentní kov,

18) způsobu výroby prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1), který spočívá v odstranění rozpouštědla z roztoku obsahujícího sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, její prekurzor nebo jejich sůl, a biodegradabilní polymer,

19) způsobu výroby prostředku s prodlouženým uvolňováním podle bodu 17), který spočívá v odstranění rozpouštědla z roztoku obsahujícího sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, její prekurzor nebo jejich sůl, biodegradabilní polymer a polyvalentní kov,

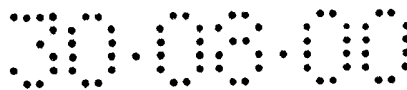
20) způsobu podle bodu 19), kdy polyvalentním kovem je zinek,

21) farmaceutického přípravku, který obsahuje prostředek s prodlouženým uvolňováním podle bodu 1),

22) přípravku podle bodu 21), určeného pro prevenci nebo léčbu choroby krevního oběhu,

23) přípravku podle bodu 21), určeného pro prevenci nebo léčbu hypertenze,

24) přípravku podle bodu 21), určeného pro prevenci nebo léčbu hyperkardie, srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu, cerebrální apoplexie, ischemických periferních poruch oběhu, myokardiální ischemie, žilní nedostatečnosti, progresivní srdeční nedostatečnosti po infarktu myokardu, diabetických komplikací, diabetické retinopathie, diabetické nefropatie, nefritidy, glomerulonefritidy, arteriosklerózy, angiohypertrofie, vaskulární hypertrofie nebo obstrukce po zásahu, vaskulární reobstrukce po chirurgickém provedení bypassu, hyperaldosteronismu, glomerulosklerózy, renální nedostatečnosti, glaukomu, vysokého vnitroočního tlaku, hyperlipemie, anginy pectoris, aneurysmatu, koronární arteriosklerózy, cerebrální arteriosklerózy, periferní arteriosklerózy, trombózy, chorob centrálního nervového



systemu, Alzheimerovy choroby, oslabené paměti, deprese, amnézie, senilní demence, smyslových poruch, vícečetného selhání systémových orgánů, chorob z endotheliální dysfunkce nebo sklerodermatu, nebo pro prevenci či amelioraci úzkostných neuróz, katatonie, indispozičních či dyspeptických symptomů atd.

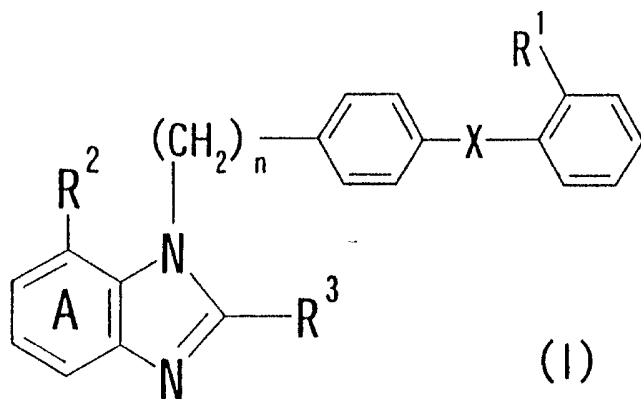
Podle této konkretizace spočívá antagonistická aktivita vůči angiotensinu II v kompetitivní nebo nekompetitivní inhibici vazby angiotensinu II na receptory angiotensinu II na buněčných membránách tak, aby se snížilo mohutné vasokonstriktivní působení nebo proliferační působení jemných žilních svalů indukované angiotensinem II a zmírnil se tak symptom hypertenze.

Sloučenina, která má antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II a která má být použita pro předkládaný vynález, může být buď sloučeninou peptidovou nebo nepeptidovou. Ve světle výhody dlouhodobého působení se dává přednost nepeptidové sloučenině mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II. Jako sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II se s výhodou používá sloučenina, která má v molekule atom kyslíku, výhodněji sloučenina mající etherovou vazbu nebo karbonylovou skupinu (tato karbonylová skupina může resonancí tvořit hydroxylovou skupinu), ještě výhodněji sloučenina mající etherovou vazbu nebo ketoskupinu, nejlépe pak sloučenina, která je etherovým derivátem.

Pro předkládaný vynález může být použita kterákoliv nepeptidová sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II. Příklady uvedených sloučenin zahrnují deriváty imidazolu, popsané v japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 71073/1981, japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 71074/1981, japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 98270/1982, japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 157768/1983, v USP 4,355,040, v USP 4,340,598 atd., modifikované deriváty imidazolu popsané v EP-253310, EP-291969, EP-324377, EP-403158, WO-9100277, v japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 23868/1988, japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 117876/1989 atd., deriváty pyrrolu, pyrazolu a triazolu popsané v USP 5,183,899, v EP-323841, EP-409332, japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 287071/1989 atd., deriváty benzimidazolu popsané v USP 4,880,804, EP-0392317, EP-0399732, EP-0400835, EP-425921, EP-459136, v japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 63264/1991 atd., deriváty azaindenu popsané v EP-399731 atd., deriváty pyrimidonu popsané v EP-407342 atd., deriváty chinazolinu popsané v EP-411766 atd., deriváty xanthinu popsané v EP-430300 atd., deriváty imidazolu s kondenzovanými kruhy popsané v EP-434038 atd., deriváty pyrimidindionu popsané v EP-442473 atd., deriváty thienopyridonu

popsané v EP-443568 atd., heterocyklické sloučeniny popsané v EP-445811, EP-483683, EP-518033, EP-520423, EP-588299, EP-603712 atd. Kromě toho jsou typické sloučeniny tohoto druhu popsány v práci otištěné v Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 39, No. 3, str. 625-656 (1996). Jako nepeptidová sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II může být - vedle těch, které byly uvedeny ve zmíněných odkazech - použita kterákoliv sloučenina, pokud má antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II. S výhodou se mezi jinými používají Losartan (DuP753), Eprosartan (SK&F108566), Candesartan cilexetil (TCV-116), Valsartan (CGP-48933), Telmisartan (BIBR277), Irbesartan (SR47436), Tasosartan (ANA-756) a jejich aktivní metabolity (Candesartan atd.).

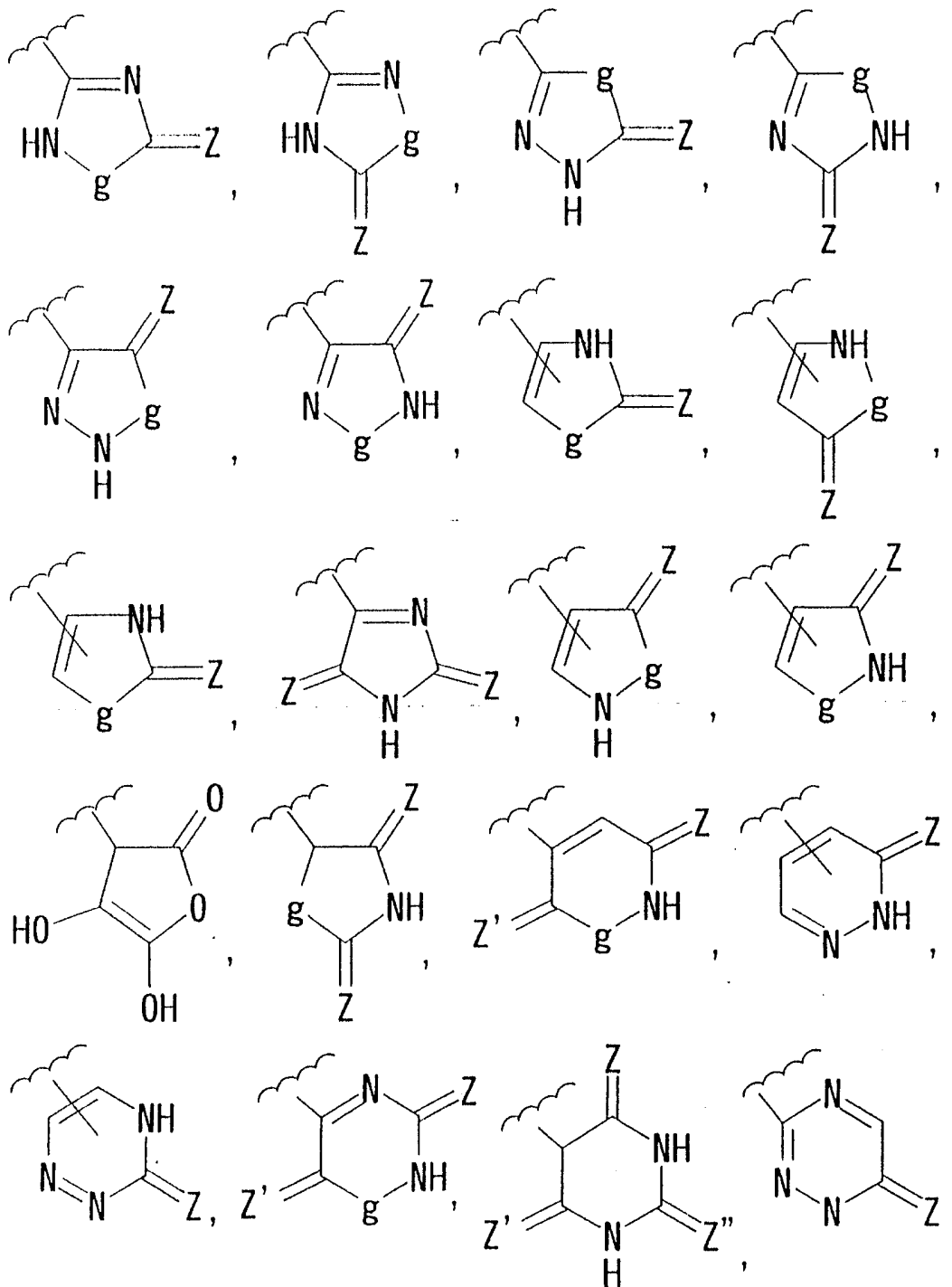
Mezi výhodné nepeptidové sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II patří například benzimidazolové deriváty obecného vzorce (I):

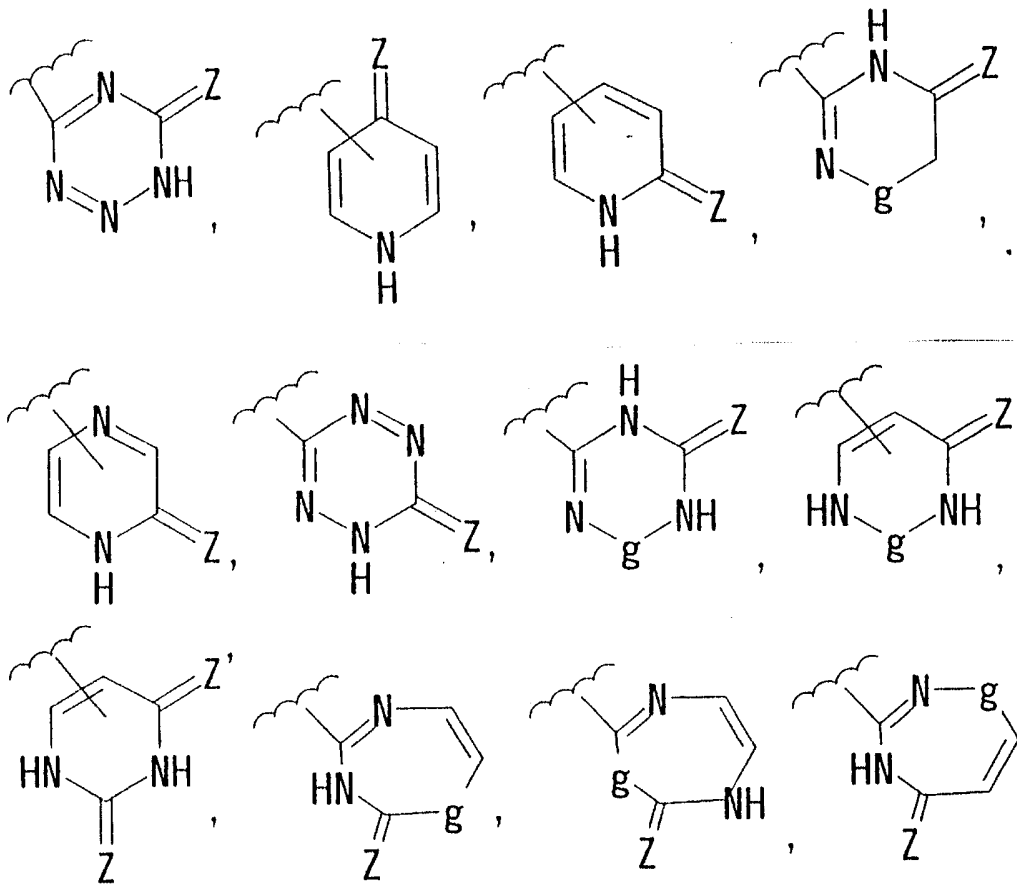


kde R^1 je skupina schopná vytvořit anion nebo skupina schopná se v něj přeměnit, X znamená, že fenylenová a fenylová skupina jsou k sobě vázány buď přímo nebo prostřednictvím spaceru jehož řetězec tvoří dva atomy nebo méně, n je celé číslo rovné 1 nebo 2, kruh A je benzenové jádro mající - vedle skupiny R^2 - volitelnou substituci, R^2 je skupina schopná vytvořit anion nebo skupina schopná se v něj přeměnit a R^3 je volitelně substituovaný uhlovodíkový zbytek, který může být navázán prostřednictvím heteroatomu, nebo jejich sůl.

Skupinou R^1 ve vzorci (I) schopnou tvořit anion (skupinou mající vodíkový atom odštěpitelný ve formě protonu) může být například 1) karboxylová skupina, 2) tetrazolylová skupina, 3) skupina odvozená od amidu kyseliny trifluoromethansulfonové ($-NHSO_2CF_3$), 4) fosfonová skupina, 5) sulfoskupina, 6) volitelně substituovaný zbytek pěti- až sedmičlenného (s výhodou pěti- až šestičlenného) monocyklického heterocyklického kruhu, který obsahuje jeden nebo více atomů N, S, O apod.

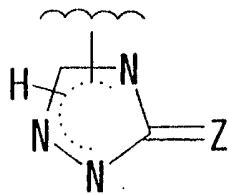
Jako příklad výše uvedeného „volitelně substituovaného zbytku pěti- až sedmičlenného (s výhodou pěti- až šestičlenného) monocyklického heterocyklického kruhu, který obsahuje jeden nebo více atomů N, S, O“ lze uvést



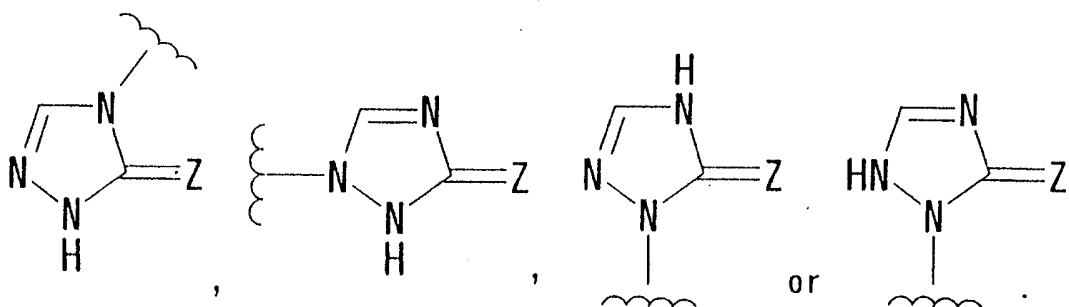


atd. Chemickou vazbou mezi zbytkem heterocyklického kruhu R^1 a fenylovou skupinou, ke které se tento zbytek heterocyklického kruhu připojuje, může být vazba uhlík-uhlík, jak je výše uvedeno, nebo dusík-uhlík prostřednictvím jednoho z několika dusíkových atomů, kdy symbol g je -NH- atd., v uvedených vzorcích.

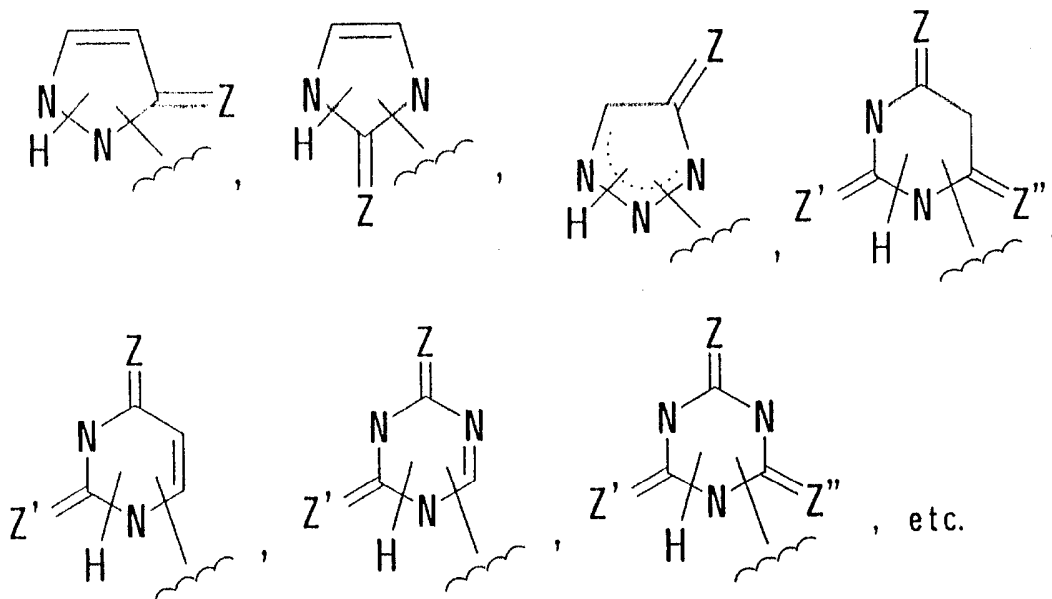
Lze-li například R^1 vyjádřit vzorcem



pak konkrétními variantami jsou



Jako další příklady substituentu R^1 , vázaného prostřednictvím dusíkového atomu lze uvést:

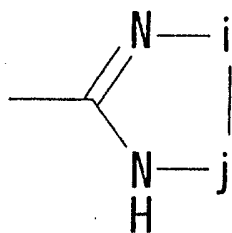


V předchozích vzorcích symbol g znamená $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ nebo $-S(O)_m-$. Dále, $>=Z$, $>=Z'$ a $>=Z''$ představují nezávisle karbonylovou skupinu, thiokarbonylovou skupinu nebo volitelně oxidovaný atom síry (například S , $S(O)$, $S(O)_2$ atd.), s výhodou je to karbonylová nebo thiokarbonylová skupina, přednostně karbonylová skupina, a m je celé číslo 0, 1, nebo 2.

Vhodnými příklady zbytku heterocyklického kruhu označeného jako R^1 jsou zbytky heterocyklického kruhu, které mají $-NH-$ nebo $-OH$ skupinu jako donor protonů a současně karbonylovou skupinu, thiokarbonylovou skupinu, sulfinylovou skupinu apod. jako akceptor protonů, jako je například oxadiazolonový kruh, oxadiazolothionový kruh nebo thiadiazolonový kruh apod.

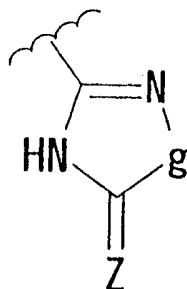
Zbytek heterocyklického kruhu označený R^1 může tvořit kondenzovaný kruhový systém spojením substituentů na heterocyklickém kruhu, a to s výhodou zbytek pěti- až šestičlenného kruhu, přednostně pak zbytek pětičlenného kruhu.

Vhodné příklady zbytku heterocyklického kruhu označeného jako R^1 zahrnují skupinu tohoto obecného vzorce:

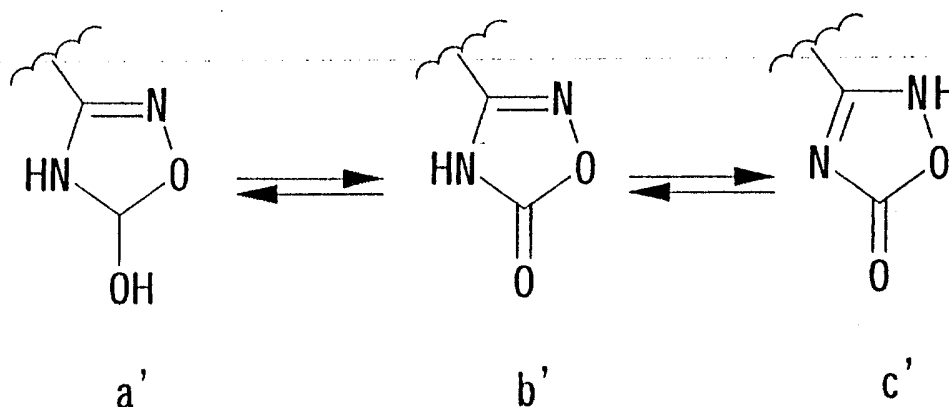


kde i je -O- nebo -S-, j je $\geq O$, $\geq S$ nebo $\geq S(O)_m$, kde m je definováno stejně jako výše (s výhodou je to 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 4,5-dihydro-5-thioxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-thiadiazol-3-yl, přednostně 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl).

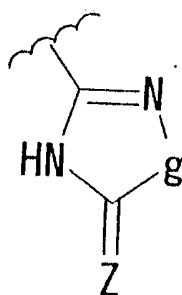
Výše zmíněný zbytek heterocyklického kruhu (R^1) má následující tautomerní isomery. Například ve struktuře



kde Z je O a g je rovněž O, jsou to:

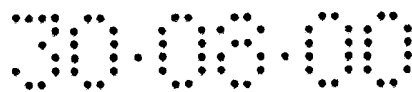


Tyto tři tautomerní isomery a', b' a c' existují a skupina vzorce

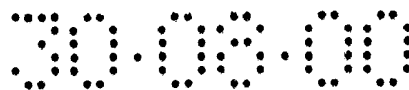


zahrnuje všechny tři.

Skupina schopná vytvořit anion, jako je R^1 , může být v příslušné poloze chráněna volitelně substituovanou nižší (C_1 až C_4) alkylovou skupinou, acylovou skupinou (například nižším (C_2 až C_5) alkanoylem, benzoylem apod.) atd.



Příklady volitelně substituované nižší (C_1 až C_4) alkylové skupiny zahrnují 1) nižší (C_1 až C_4) alkylovou skupinu volitelně substituovanou jednou až třemi fenylovými skupinami, které mohou nést halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C_1 až C_4) alkyl, nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinu apod. (například methyl, trifenylmethyl, *p*-methoxybenzyl, *p*-nitrobenzyl atd.), 2) nižší (C_1 až C_4) alkoxy-nižší (C_1 až C_4) alkylovou skupinu (například methoxymethyl, ethoxymethyl apod.), 3) skupinu vzorce $-CH(R^4)-OCOR^5$, kde R^4 je a) vodík, b) lineární nebo větvená nižší (C_1 až C_4) alkylová skupina (například methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl atd.), c) lineární nebo větvená nižší (C_2 až C_6) alkenylová skupina nebo d) C_3 až C_8 cykloalkylová skupina (například cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl atd.), a R^5 je a) lineární nebo větvená nižší (C_1 až C_6) alkylová skupina (například methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl atd.), b) lineární nebo větvená nižší (C_2 až C_6) alkenylová skupina, c) nižší (C_1 až C_3) alkylová skupina substituovaná C_3 až C_8 cykloalkylovou skupinou (například cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem atd.) nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou, naftylovou skupinou apod., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C_1 až C_4) alkyl, nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinu atd.), jako je benzyl, *p*-chlorbenzyl, fenetyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl atp., d) nižší (C_2 až C_3) alkenylová skupina substituovaná C_3 až C_8 cykloalkylovou nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou, naftylovou skupinou, volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C_1 až C_4) alkyl, nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinu atd.), jako je cinnamyl apod. nesoucí alkenylovou funkci, jako je vinyl, propenyl, allyl, isopropenyl atd., e) volitelně substituovaná arylová skupina (například fenylová skupina, naftylová skupina atd., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C_1 až C_4) alkyl, nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinu), jako je fenyl, *p*-tolyl, naftyl atd., f) lineární nebo větvená nižší (C_1 až C_6) alkoxykupina (například methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *t*-butoxy, *n*-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy atd.), g) lineární nebo větvená nižší (C_2 až C_8) alkenyloxyskupina (například allyloxy, isobutenyloxy, etc.), h) C_3 až C_8 cykloalkyloxyskupina (například cyklopentyloxy, cyklohexyloxy, cykloheptyloxy atd.), i) nižší (C_1 až C_3) alkoxykupina substituovaná C_3 až C_8 cykloalkylem (například cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem atd.) nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou, naftylovou skupinou apod., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C_1 až C_4) alkyl, nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinu apod.), jako je benzyloxy, fenetyloxy, cyklopentylmethoxy, cyklohexylmethoxy atd., nesoucí alkoxykupinu, jako je methoxy, ethoxy,

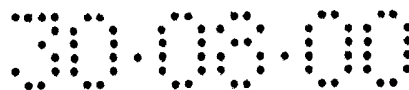


n-propoxy, isopropoxy apod.), j) nižší (C₂ až C₃) alkenyloxyskupina substituovaná C₃ až C₈ cykloalkylem (například cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem atd.) nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou nebo naftylovou skupinou apod., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxyskupinu apod.), jako je cinnamyloxy apod. nesoucí alkenyloxyskupinu, jako je vinyloxy, propenyloxy, allyoxy, isopropenyloxy atd., nebo k) volitelně substituovaná aryloxyskupina (například fenoxyskupina, naftoxyskupina atd., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxyskupinu apod.), jako je fenoxo, *p*-nitrofenoxo, naftoxy atd., atd.

Skupina R¹, schopná vytvořit anion, může být v příslušné poloze substituována - vedle výše uvedených chránících skupin, jako je volitelně substituovaná nižší (C₁ až C₄) alkylová skupina nebo acylová skupina (například nižší (C₂ až C₅) alkanoyl, benzoyl atd.) apod. - též volitelně substituovanou nižší (C₁ až C₄) alkylovou skupinou (například volitelně substituovanou nižší (C₁ až C₄) alkylovou skupinou podobnou „volitelně substituované nižší (C₁ až C₄) alkylové skupině“, uvedené jako příklad chránící skupiny pro výše zmíněnou skupinu schopnou vytvořit anion jako R¹), halogenový atomem, nitroskupinou, kyanoskupinou, nižší (C₁ až C₄) alkoxyskupinou, aminoskupinou volitelně substituovanou jednou až dvěma nižšími (C₁ až C₄) alkylovými skupinami atd.

Skupinou ve vzorci (I), přeměnitelnou na skupinu schopnou vytvořit anion (skupinou nesoucí vodíkový atom, odštěpitelný jako proton) jako R¹, může být skupina přeměnitelná na skupinu schopnou vytvořit anion za biologických nebo fyziologických podmínek (například *in vivo* reakcí apod., jako je oxidace, redukce, hydrolýza atd. pomocí *in vivo* enzymů) [tzv. prekurzor], anebo skupinou přeměnitelnou na skupinu schopnou vytvořit anion označený jako R¹ může být skupina chemicky přeměnitelná na skupinu schopnou vytvořit anion, jako je kyanoskupina, *N*-hydroxykarbamimidoylová skupina (-C(=N-OH)-NH₂), skupina vybraná ze třídy skládající se z 1) karboxylové skupiny, 2) tetrazolylové skupiny, 3) skupiny odvozené od amidu kyseliny trifluoromethansulfonové (-NHSO₂CF₃), 4) fosfonové skupiny, 5) sulfoskupiny a 6) volitelně substituovaného zbytku monocyklického, pěti- až sedmičlenného (s výhodou pěti- až šestičlenného), heterocyklického kruhu, který obsahuje jeden nebo více atomů N, S a O, přičemž každá je chráněna volitelně substituovanou nižší (C₁ až C₄) alkylovou skupinou nebo acylovou skupinou apod. [tzv. syntetický meziprodukt].

Jako skupinu R¹ lze s výhodou použít 1) karboxyl, tetrazolyl nebo 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl (přednostně tetrazolyl), z nichž každý může být chráněn volitelně



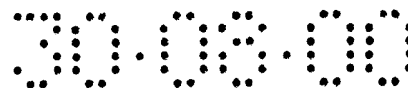
substituovaným nižším (C_1 až C_4) alkylem (například methylem, trifenylmethylem, methoxymethylem, ethoxymethylem, *p*-methoxybenzylem, *p*-nitrobenzylem atd.) nebo acylovou skupinou (například nižším (C_1 až C_4) alkanoylem, benzoylem atd.) nebo 2) kyanoskupinu nebo *N*-hydroxykarbamimidoyl (přednostně kyanoskupinu).

Ve vzorci (I) symbol X znázorňuje, že fenylenová skupina je vázána k přiléhající fenylové skupině přímo nebo prostřednictvím spaceru představovaného řetězcem dvou či méně atomů (s výhodou přímo). Jako příklad spaceru představovaného řetězcem dvou či méně atomů lze uvést jakýkoliv dvojevalentní řetězec, ve kterém počet atomů tvořících přímý řetězec je roven jedné nebo dvěma a který může mít postranní řetězec, konkrétně lze uvést nižší (C_1 až C_4) alkylen, ve kterém počet atomů tvořících přímý řetězec je roven jedné nebo dvěma, dále -CO-, -O-, -S-, -NH-, -CO-NH-, -O-CH₂-, -S-CH₂-, -CH=CH- apod.

Ve vzorci (I) je *n* celé číslo, rovné jedné nebo dvěma (s výhodou jedné).

Ve vzorci (I) může kruh A nést, vedle skupiny R^2 , i další substituent, například 1) halogen (například F, Cl, Br atd.), 2) kyanoskupinu, 3) nitroskupinu, 4) volitelně substituovaný nižší (C_1 až C_4) alkyl, 5) nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinu, 6) volitelně substituovanou aminoskupinu [například amino, *N*-alkylamino s nižším (C_1 až C_4) alkylem (například methylamino apod.), *N,N*-dialkylamino s nižšími (C_1 až C_4) alkyly (například dimethylamino apod.), *N*-arylamino skupinu (například fenylamino apod.), alicyklickou aminoskupinu (například morfolino, piperidino, piperazino, *N*-fenylpiperazino atd.) apod.], 7) skupinu vzorce -CO-D', kde D' je hydroxylová skupina nebo nižší (C_1 až C_4) alkoxykupina, jejíž alkylový zbytek může být substituován hydroxylovou skupinou, nižším (C_1 až C_4) alkoxykem, nižší (C_2 až C_6) alkanoyloxyskupinou (například acetoxo, pivaloyloxy apod.), nižší (C_1 až C_6) alkoxykarbonyloxyskupinou (například methoxykarbonyloxy, ethoxykarbonyloxy atd.) nebo nižší (C_3 až C_6) cykloalkoxykarbonyloxyskupinou (například cyklohexyloxykarbonyloxy atd.) nebo 8) tetrazolylovou skupinu, skupinu odvozenou od amidu kyseliny trifluormethansulfonové, fosfonovou skupinu nebo sulfoskupinu, z nichž každá může být chráněna volitelně substituovaným nižším (C_1 až C_4) alkylem („volitelně substituovanou nižší (C_1 až C_4) alkylovou skupinou“, podobnou té, která byla uvedena jako příklad chránící skupiny schopné tvořit anion a označené jako R^1 apod.) nebo acylem (například nižším (C_2 až C_5) alkanoylem, benzoylem atd.), atd.

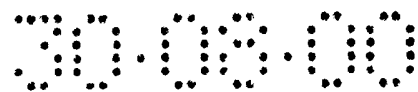
Z těchto substituentů může jeden nebo dva - vedle skupiny R^2 - být současně přítomny v kterékoliv dostupné poloze benzenového kruhu, a jako výhodné příklady těchto substituentů benzenového kruhu A lze uvést volitelně substituovaný nižší (C_1 až C_4) alkyl (například nižší (C_1



až C₄) alkyl apod., volitelně substituovaný hydroxylovou skupinou, karboxylovou skupinou, halogenem atd.), halogen apod. Jako kruh A je výhodný benzenový kruh, který vedle skupiny R² nenese žádný další substituent.

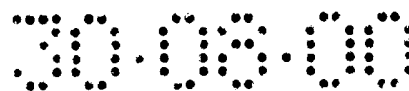
Jako příklady skupiny R² ve vzorci (I) schopné tvořit anion (skupiny mající vodíkový atom, odštěpitelný jako proton) lze uvést 1) volitelně esterifikovanou nebo amidovanou karboxylovou skupinu, 2) tetrazolylovou skupinu, 3) skupinu odvozenou od amidu kyseliny trifluormethansulfonové (-NHSO₂CF₃), 4) fosfonovou skupinu, 5) sulfoskupinu atd., z nichž každá může být chráněna volitelně substituovanou nižší alkylovou skupinou (například volitelně substituovanou nižší (C₁ až C₄) alkylovou skupinou, podobnou „volitelně substituované nižší (C₁ až C₄) alkylové skupině“ uvedené jako příklad chránící skupiny pro uvedenou skupinu schopnou tvořit anion jako R¹) nebo acylovou skupinou (například nižším (C₂ až C₅) alkanoylem, benzoylem atd.) nebo kteroukoliv ze skupin schopných se v ně přeměnit za biologických nebo fyziologických podmínek (například reakcí *in vivo* atd., jako je oxidace, redukce, hydrolyza atp. působením enzymu *in vivo* apod.) nebo chemicky.

Příklady, kdy R² je volitelně esterifikovaný nebo amidovaný karboxyl, zahrnují skupinu vzorce -CO-D, kde D je 1) hydroxylová skupina, 2) volitelně substituovaná aminoskupina (například amino, *N*-alkylamino s nižším (C₁ až C₄) alkylem, *N,N*-dialkylamino s nižšími (C₁ až C₄) alkyly apod.) nebo 3) volitelně substituovaná alkoxykupina [například i) nižší (C₁ až C₆) alkoxykupina, jejíž alkylová část je volitelně substituována hydroxylovou skupinou, volitelně substituovanou aminoskupinou (například amino, *N*-alkylamino s nižším (C₁ až C₄) alkylem, *N,N*-dialkylamino s nižšími (C₁ až C₄) alkyly, piperidino, morfolino atd.), halogenem, nižším (C₁ až C₆) alkoxykem, nižší (C₁ až C₆) alkylthioskupinou, nižším (C₃ až C₈) cykloalkoxykem nebo volitelně substituovaným dioxolenylem (například 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylem apod.) nebo ii) skupina vzorce -O-CH(R⁶)-OCOR⁷, kde R⁶ je a) vodík, b) lineární nebo větvená nižší (C₁ až C₆) alkylová skupina (například methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl atd.), c) lineární nebo větvená nižší (C₂ až C₆) alkenylová skupina nebo d) C₃ až C₈ cykloalkylová skupina (například cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl apod.) a R⁷ je a) lineární nebo větvená nižší (C₁ až C₆) alkylová skupina (například methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl atd.), b) lineární nebo větvená nižší (C₂ až C₆) alkenylová skupina, c) nižší (C₁ až C₃) alkylová skupina substituovaná C₃ až C₈ cykloalkylovou skupinou (například cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem atd.) nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou, naftylovou skupinou atd., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁



až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxy atd.), jako je benzyl, *p*-chlorobenzyl, fenetyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl atd., d) nižší (C₂ až C₃) alkenylová skupina substituovaná C₃ až C₈ cykloalkylem nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou, naftylovou skupinou atd., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxy atd.), jako je cinnamyl atd. mající jako alkenylovou část vinyl, propenyl, allyl, isopropenyl atd., e) volitelně substituovaná arylová skupina (například fenylová skupina, naftylová skupina apod., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxy atd.), jako je fenyl, *p*-tolyl, naftyl atd., f) lineární nebo větvená nižší (C₁ až C₆) alkoxylová skupina (například methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *t*-butoxy, *n*-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy atd.), g) lineární nebo větvená nižší (C₂ až C₈) alkenyloxyskupina (například allyloxy, isobutenyloxy atd.), h) C₃ až C₈ cykloalkyloxyskupina (například cyklopentyloxy, cyklohexyloxy, cykloheptyloxy atd.), i) nižší (C₁ až C₃) alkoxylová skupina substituovaná C₃ až C₈ cykloalkylem (například cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem atd.) nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou, naftylovou skupinou atd., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxy atd.), jako je benzyloxy, fenetyloxy, cyklopentylmethoxy, cyklohexylmethoxy atd., mající jako alkoxylovou část methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy atd. atd.), j) nižší (C₂ až C₃) alkenyloxyskupina substituovaná C₃ až C₈ cykloalkylem (například cyklopentylem, cyklohexylem, cykloheptylem atd.) nebo volitelně substituovanou arylovou skupinou (například fenylovou skupinou nebo naftylovou skupinou atd. volitelně nesoucí halogenový tom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxy atd.), jako je cinnamyloxy apod. mající jako alkenyloxy část vinyloxy, propenyloxy, allyloxy isopropenyloxy atd. nebo k) volitelně substituovaná aryloxyskupina (například fenoxyskupina, naftoxyskupina atd., volitelně nesoucí halogenový atom, nitroskupinu, nižší (C₁ až C₄) alkyl, nižší (C₁ až C₄) alkoxy atd.), jako je fenoxo, *p*-nitrofenoxo, naftoxy atd.] atd.

Jako R² je výhodný volitelně esterifikovaný karboxyl, a mezi jeho konkrétní příklady patří -COOH a jeho soli, -COOMe, -COOEt, -COOtBU, -COOPr, pivaloyloxymethoxykarbonyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethoxykarbonyl, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ylmethoxykarbonyl, acetoxymethoxykarbonyl, propionyloxymethoxykarbonyl, *n*-butyryloxymethoxykarbonyl, isobutyryloxymethoxykarbonyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethoxykarbonyl, 1-(acetoxo)ethoxykarbonyl, 1-(isobutyryloxy)ethoxykarbonyl, cyklohexylkarbonyloxymethoxykarbonyl,



benzoyloxymethoxykarbonyl, cinnamoyloxykarbonyl, cyklopentylkarbonyloxymethoxykarbonyl atd. Skupinou R^2 může být kterákoliv ze skupin schopných vytvořit anion za biologických nebo fyziologických podmínek (například reakcí *in vivo* atd., jako je oxidace, redukce, hydrolyza atp. působením enzymu *in vivo* apod.), mohou jí být skupiny schopné vytvořit anion chemicky (například COO^- , jeho deriváty apod.) nebo skupiny schopné se v něj přeměnit. Skupinou R^2 může být karboxylová skupina nebo její prekurzor.

Mezi výhodné příklady skupiny R^2 patří skupina vzorce $-\text{CO}-\text{D}$, kde D je 1) hydroxylová skupina nebo 2) nižší (C_1 až C_4) alkoxykupina, jejíž alkylový zbytek je volitelně substituován hydroxylovou skupinou, aminoskupinou, halogenem, nižší (C_2 až C_6) alkanoyloxyskupinou (například acetoxy, pivaloyloxy atd.), nižší (C_3 až C_8) cykloalkanoyloxyskupinou, nižší (C_1 až C_6) alkoxykarbonyloxyskupinou (například methoxykarbonyloxy, ethoxykarbonyloxy atd.), nižší (C_3 až C_8) cykloalkoxykarbonyloxyskupinou (například cyklohexyloxykarbonyloxy atd.), nižší (C_1 až C_4) alkoxykupinou nebo nižší (C_3 až C_8) cykloalkoxykupinou. Kromě jiných je výhodný karboxyl, esterifikovaný nižším (C_1 až C_4) alkylem (přednostně methylem nebo ethylem).

Výhodnými příklady „uhlovodíkového zbytku“ ve „volitelně substituovaném uhlovodíkovém zbytku, který může být vázán prostřednictvím heteroatomu“ znázorněného ve vzorci (I) jako R^3 jsou 1) alkylová skupina, 2) alkenylová skupina, 3) alkinylová skupina, 4) cykloalkylová skupina, 5) arylová skupina, 6) aralkylová skupina atd. Kromě jiných jsou výhodné alkylová skupina, alkenylová skupina a cykloalkylová skupina.

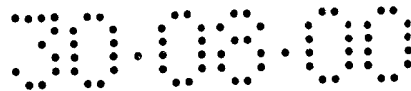
Příklady alkylové skupiny uvedené výše pod bodem 1) zahrnují lineární nebo větvenou nižší alkylovou skupinu mající 1 až 8 uhlíkových atomů, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, oktyl atd.

Příklady alkenylové skupiny uvedené výše pod bodem 2) zahrnují lineární nebo větvenou nižší alkenylovou skupinu mající 2 až 8 uhlíkových atomů, jako je vinyl, propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 2-oktenyl atd.

Příklady alkinylové skupiny uvedené výše pod bodem 3) zahrnují lineární nebo větvenou nižší alkinylovou skupinu mající 2 až 8 uhlíkových atomů, jako je ethinyl, 2-propinyl, 2-butinyl, 2-pentinyl, 2-oktynyl atd.

Příklady cykloalkylové skupiny uvedené výše pod bodem 4) zahrnují nižší cykloalkyl mající 3 až 6 uhlíkových atomů, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl atd.

Každá z výše uvedených alkylových, alkenylových, alkinylových a cykloalkylových skupin může být substituována hydroxylovou skupinou, volitelně substituovanou aminoskupinou (například amino, *N*-alkylamino s nižším (C_1 až C_4) alkylem, *N,N*-dialkylamino s nižšími (C_1 až



C₄) alkyly apod), halogenem, nižší (C₁ až C₄) alkoxylovou skupinou, nižší (C₁ až C₄) alkylthioskupinou atd.

Příklady aralkylové skupiny uvedené výše pod bodem 5) zahrnují fenylalkyl s C₁ až C₄ alkylovou částí, jako například benzyl, fenetyl atd.

Příklady arylové skupiny uvedené výše pod bodem 6) zahrnují fenyl apod.

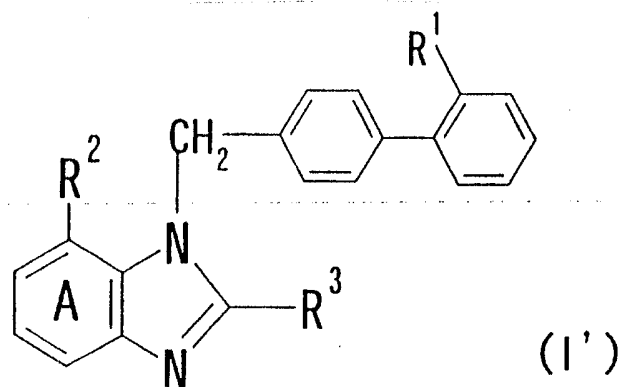
Každá z výše uvedených aralkylových a arylových skupin může být substituována – v kterékoliv možné poloze benzenového jádra - halogenem (například F, Cl, Br atd.), nitroskupinou, volitelně substituovanou aminoskupinou, volitelně substituovanou aminoskupinou (například amino, *N*-alkylamino s nižším (C₁ až C₄) alkylem, *N,N*-dialkylamino s nižšími (C₁ až C₄) alkyly apod), nižší (C₁ až C₄) alkoxylovou skupinou (například methoxy, ethoxy atd.), nižší (C₁ až C₄) alkylthioskupinou (například methylthio, ethylthio atd.), nižším (C₁ až C₄) alkylem (například methylem, ethylem atd.) atd.

Výhodné příklady „volitelně substituovaného uhlovodíkového zbytku“ ve „volitelně substituovaném uhlovodíkovém zbytku, který může být navázán prostřednictvím heteroatomu“ znázorněném ve vzorci (I) jako R³ zahrnují volitelně substituovanou alkylovou nebo alkenylovou skupinu (například nižší (C₁ až C₅) alkylovou nebo nižší (C₂ až C₅) alkenylovou skupinu, z nichž každá může být substituována hydroxylovou skupinou, aminoskupinou, halogenem, nižší (C₁ až C₄) alkoxylovou skupinou atd.). Mezi jinými je výhodný nižší (C₁ až C₅) alkyl (přednostně ethyl).

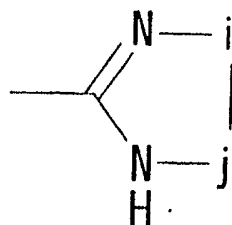
Výhodné příklady „heteroatomu“ ve „volitelně substituovaném uhlovodíkovém zbytku, který může být navázán prostřednictvím heteroatomu“ znázorněném ve vzorci (I) jako R³ zahrnují -O-, -S(O)_m- [m je celé číslo 0 až 2], -NR'- [R' je vodíkový atom nebo nižší (C₁ až C₄) alkyl] atd. Mezi jinými je výhodný -O-.

Jako R³ je mezi jinými výhodný nižší (C₁ až C₄) alkylová nebo nižší (C₂ až C₅) alkenylová skupina, z nichž každá může být substituována substituentem vybraným ze třídy skládající se z hydroxylové skupiny, aminoskupiny, halogenu a nižší (C₁ až C₄) alkoxylové skupiny, a která může být navázána prostřednictvím -O-, -S(O)_m- [m je celé číslo 0 až 2] nebo -NR'- [R' je vodíkový atom nebo nižší (C₁ až C₄) alkyl] atd., ještě výhodnější je pak nižší (C₁ až C₅) alkylová nebo nižší (C₁ až C₅) alkoxylová (zejména ethoxylová) skupina.

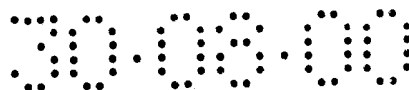
Z nepeptidových sloučenin, které mají antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II a které jsou znázorněny vzorcem (I), je výhodný derivát kyseliny benzimidazol-7-karboxylové vzorce (I')



v němž R^1 je 1) karboxylová skupina, 2) tetrazolylová skupina nebo 3) skupina vzorce:



kde i je $-O-$ nebo $-S-$, j je $\geq O$, $\geq S$ nebo $\geq S(O)_m$, a m je definováno výše. Kruh A je benzenový kruh nesoucí - vedle skupiny R^2 - volitelný substituent vybraný ze třídy skládající se z volitelně substituovaného nižšího (C_1 až C_4) alkylu (například nižšího (C_1 až C_4) alkylu volitelně substituovaného hydroxylovou skupinou, halogenem atd.) a halogenu (s výhodou nemá benzenový kruh vedle skupiny R^2 žádný další substituent). R^2 je skupina vzorce $-CO-D$, kde D je 1) hydroxylová skupina nebo 2) nižší (C_1 až C_4) alkoxylová skupina, jejíž alkylová část může být substituována hydroxylovou skupinou, aminoskupinou, halogenem, nižší (C_2 až C_6) alkanoyloxyskupinou (například acetoxy, pivaloyloxy atd.), nižší (C_3 až C_8) cykloalkanoyloxyskupinou, nižší (C_1 až C_6) alkoxykarbonyloxyskupinou (například methoxykarbonyloxy, ethoxykarbonyloxy atd.), nižší (C_3 až C_8) cykloalkoxykarbonyloxyskupinou (například cyklohexyloxykarbonyloxy atd.), nižší (C_1 až C_4) alkoxylovou skupinou nebo nižší (C_3 až C_8) cykloalkoxyskupinou. R^3 je nižší (C_1 až C_5) alkylová nebo nižší (C_2 až C_5) alkenylová skupina, z nichž každá může být vázána prostřednictvím $-O-$, $-S(O)_m-$ [m je celé číslo 0 až 2], $-NR'$ [R' je vodíkový atom nebo nižší (C_1 až C_4) alkyl], a která může být substituována substituentem vybraným ze třídy skládající se z hydroxylové skupiny, aminoskupiny, halogenu a nižší (C_1 až C_4) alkoxylové skupiny (výhodný je nižší (C_1 až C_5)).



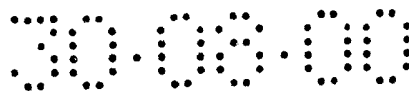
alkylová nebo nižší (C₁ až C₅) alkoxylová skupina, přednostně ethoxy) atd. nebo jeho farmaceuticky snášenlivá sůl.

Kromě jiných jsou výhodné kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylová [Candesartan], 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát [Candesartan cilexetil], pivaloyloxymethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát, kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylová atd. nebo jejich soli.

Výše uvedené deriváty benzimidazolu mohou být vyrobeny známými způsoby popsanými například v EP-425921, EP-459136, EP-553879, EP-578125, EP-520423, EP-668272 atd. nebo způsobem jim analogickým. Pokud se pro předkládaný vynález používá Candesartan cilexetil, lze s výhodou použít stabilní krystal typu C popsaný v EP-459136.

Sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II nebo její prekurzor může být použita buď ve formě volné nebo ve formě kterékoliv své farmaceuticky přijatelné soli. Příklady těchto solí zahrnují sůl s anorganickými bázemi (například alkalickými kovy, jako je sodík, draslík atd., kovy alkalických zemin, jako je vápník, hořčík atd., přechodovými kovy, jako je zinek, železo, měď atd., atd.), organickými bázemi (například organickými aminy, jako je trimethylamin, triethylamin, pyridin, pikolin, ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, *N,N'*-dibenzylethylendiamin atd., bazickými aminokyselinami, jako je arginin, lysin, ornithin atd., atd.), pokud uvedená sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II nese kyselou skupinu, jako je karboxylová skupina atd., jakož i sůl s anorganickými kyselinami nebo organickými kyselinami (například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou uhličitou ve formě normálních uhličitánů i hydrogenuhličitánů, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou trifluorocetovou, kyselinou fumarovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou *p*-toluensulfonovou atd.), kyselými aminokyselinami, jako je kyselina aspartová, kyselina glutamová atd. atd., pokud uvedená sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II nese bazickou skupinu, jako je aminoskupina apod.

Prekurzorem sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II [v dalším textu označované jako antagonist AII] se rozumí sloučenina, kterou lze přeměnit na antagonistu AII za fyziologických podmínek nebo pomocí reakce vyvolané enzymem, kyselinami zažívacího



traktu atd. v živém organismu, to jest sloučenina přeměnitelná na antagonistu AII oxidací, redukcí, hydrolyzou atd. působením enzymu, sloučenina přeměnitelná na antagonistu AII působením kyselin zažívacího traktu atd. atd.

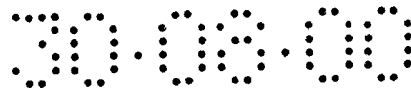
Příklady prekurzoru antagonisty AII zahrnují sloučeniny, v nichž aminoskupina antagonisty AII je substituována acylem, alkylem, kyselinou fosforečnou atd. (například sloučeniny, v nichž aminoskupina antagonisty AII je substituována eikosanoylem, alanylem, pentylaminokarbonylem, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxykarbonylem, tetrahydrofuranylem, pyrrolidylmethylem, pivaloyloxymethylem, *tert*-butylem atd.), sloučeniny, v nichž hydroxylová skupina antagonisty AII je substituována acylem, alkylem, kyselinou fosforečnou, kyselinou boritou atd. (například sloučeniny, v nichž hydroxylová skupina antagonisty AII je substituována acylem, palmitoylem, propanoylem, pivaloylem, sukcinylem, fumarylem, alanylem, dimethylaminomethylkarbonylem atd.), sloučeniny, v nichž karboxylová skupina antagonisty AII je modifikována esterem, amidem atd. (sloučeniny, v nichž karboxylová skupina antagonisty AII je modifikována ethylesterem, fenylesterem, karboxymethylesterem, dimethylaminomethylesterem, pivaloyloxymethylesterem, ethoxykarbonyloxyethylesterem, ftalidylesterem, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylesterem, cyklohexyloxykarbonylethylesterem, methylamidem atd.) atd. Tyto prekurzory mohou být připraveny známým způsobem z antagonisty AII.

Prekurzorem antagonisty AII může být sloučenina, která se přeměňuje na antagonistu AII za fyziologických podmínek, jak je popsáno v knize „Pharmaceutical Research and Development“, sv. 7 (Drug Design), str. 163-198, publikované v r. 1990 nakladatelstvím Hirokawa Publishing Co. (Tokyo, Japonsko).

Antagonista AII může být také hydratován.

Příklady biodegradabilního polymeru, určeného k použití podle předkládaného vynálezu, zahrnují polymery, kopolymery, jejich estery nebo jejich směsi, které jsou syntetizované z jedné nebo více α -hydroxykarboxylových kyselin (například kyseliny glykolové, kyseliny mléčné atd.), hydroxydikarboxylových kyselin (například kyseliny mléčné apod.), hydroxytrikarboxylových kyselin (například kyseliny citronové apod.) atd., a které nesou volnou karboxylovou skupinu, kopolymery maleinanhydridu (například kopolymer styrenu a kyseliny maleinové apod.) atd.

Těmito kopolymery mohou být kopolymery statistické, blokové i roubované. Pokud uvedené α -hydroxykarboxylové kyseliny, hydroxydikarboxylové kyseliny a hydroxytrikarboxylové kyseliny mají optickou aktivitu, lze použít jak D-isomer, tak i L-isomer a D,L-isomer. Mezi jinými je výhodný polymer α -hydroxykarboxylové kyseliny (přednostně



kopolymer kyseliny mléčné a glykolové), jejího esteru, estery poly(α -kyanoakrylové kyseliny), z nich je výhodnější kopolymer kyseliny mléčné a glykolové a jejího esteru.

Pokud je jako biodegradabilní polymer použit kopolymer kyseliny mléčné a glykolové, pak jejich molární poměr (mol. %) je s výhodou v rozmezí 100/0 až 40/60, přednostně 100/0 až 50/50.

Obecně je hmotnostní průměr molární hmotnosti uvedeného kopolymeru kyseliny mléčné a glykolové v rozmezí přibližně 3000 až 50 000 g/mol, s výhodou přibližně 4000 až 40 000 g/mol, přednostně přibližně 5000 až 30 000 g/mol. Míra polydisperzity (tj. poměr hmotnostního ku číselnému průměru molární hmotnosti, dále označovaný také jen jako polydisperzita) je obvykle v rozmezí přibližně 1,2 až 4,0, s výhodou 1,5 až 3,5.

Hodnoty hmotnostního průměru molární hmotnosti, číselného průměru molární hmotnosti a polydisperzity v předkládaném dokumentu byly stanoveny gelovou permeační chromatografií (GPC) s použitím 14 vzorků polystyrenu jako referenčních standardů s hmotnostními průměry molární hmotnosti 1 110 000, 707 000, 354 000, 189 000, 156 000, 98 900, 66 437, 37 200, 17 100, 9830, 5870, 2500, 1303 a 500 g/mol. Stanovení bylo provedeno pomocí GPC kolony KF804L \times 2 (vyráběné firmou Showa Denko K.K., Japonsko) a chloroformu jako mobilní fáze.

Pro získání číselného průměru molární hmotnosti byl biodegradabilní polymer rozpuštěn ve směsném rozpouštědle aceton/methanol a vzniklý roztok byl titrován alkoholickým roztokem hydroxidu draselného za použití fenolftaleinu jako indikátoru tak, aby byl stanoven obsah koncových karboxylových skupin. V dalším textu je tato hodnota označována jako číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin. Zatímco hodnota číselného průměru molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin je absolutní, hodnota téže veličiny ze stanovení pomocí GPC je relativní a mění se v závislosti na podmínkách analýzy (například na druhu mobilní fáze, druhu kolony, referenčních standardech, volbě šířky řezu, volbě základní linie atd.). Je tudíž obtížné získat absolutní číselné vyjádření této veličiny. V případě polymeru nesoucího koncové karboxylové skupiny a připraveného z kyseliny mléčné a kyseliny glykolové polykondensací bez katalyzátoru se však hodnoty číselného průměru molární hmotnosti z GPC a číselného průměru molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin téměř shodují. Výrok, že číselný průměr molární hmotnosti z GPC a ze stanovení koncových skupin se „téměř shodují“ zde znamená, že hodnota z druhé metody leží v intervalu od 0,2 násobku do 1,5 násobku, přednostně od 0,3 násobku do 1,2 násobku hodnoty první metody.

Kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové může být připraven například bezkatalyzátorovou polykondensací z kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (japonské patentové

příhláše nepodrobené průzkumu č. 28521/1986) nebo katalyzovanou polymerizací s otevřením kruhu z cyklického laktidu, glykolidu atd. (Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, část A: Materials, sv. 2, vydavatel Marcel Dekker, Inc. (1995)).

Polymer vyrobený polymerizací s otevřením kruhu má jen málo karboxylových skupin nebo žádné, avšak chemickým působením z něj lze vyrobit polymer s karboxylovými skupinami (J. Controlled Release, sv. 41, str. 249-257 (1996)), který lze použít pro předkládaný vynález.

Uvedený kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové mající koncové karboxylové skupiny lze bez problémů syntetizovat obecnými syntetickými postupy (například polykondensací bez katalyzátoru popsanou v JP-A-28542/1986). Navíc je možno známými postupy (například WO94/15587) syntetizovat polymer nesoucí volné karboxylové skupiny v nspecifikované poloze.

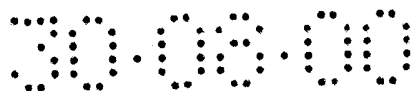
Jako kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové nesoucí koncovou karboxylovou skupinu a připravený chemickou úpravou po polymerizaci s otevřením kruhu lze použít ten kopolymer, který je dostupný například od firmy Boehringer Ingelheim KG.

Estery kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové mohou být připraveny například známými způsoby z kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové nesoucího volnou karboxylovou skupinu (například japonské patentové přihláše nepodrobené průzkumu č. 278018/1995).

Tyto biodegradabilní polymery mohou být použity samostatně nebo v kombinaci se dvěma nebo více druhy těchto polymerů.

Polyvalentní kov, který má být součástí prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu, může být kterýkoliv kov, pokud je to kov, který nemá nepříznivý vliv na živý organismus. Příklady tohoto kovu zahrnují polyvalentní kovy, jako je divalentní kov (například železo, zinek, měď, vápník, hořčík, hliník, cín, mangan apod.), trivalentní kov (například železo, hliník, mangan apod.), tetravalentní kov (například cín apod.) atd.

V prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu mohou být tyto kovy přítomny ve formě sloučeniny s anorganickou látkou, sloučeniny s organickou látkou, oxidu kovu [v dalším textu budou tyto tři druhy sloučenin označovány jako sloučeniny polyvalentního kovu] atd., ve formě kovového iontu nebo ve formě komplexu polyvalentního kovu s oběma sloučeninami majícími antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, jejich prekurzory nebo jejich solemi a biodegradabilním polymerem, anebo s kteroukoliv z nich samostatně.



Výhodné příklady polyvalentního kovu zahrnují železo, hliník, zinek, vápník, hořčík atd. Zvláště výhodný je zinek. Mezi jinými je výhodný zinek přítomný v oxidu zinečnatém.

Mezi příklady anorganických látek lze uvést anorganické kyseliny apod., jako je halogenovodík (například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková atd.), kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina thiokyanatá atd.

Příklady organických látek zahrnují organickou kyselinu apod., jako je alifatická karboxylová kyselina, aromatická kyselina, acetylaceton atd.

Výhodné příklady alifatické karboxylové kyseliny zahrnují C_1 až C_9 alifatickou karboxylovou kyselinu (například alifatickou mono-, di- nebo trikarboxylovou kyselinu apod.) atd., přičemž alifatická karboxylová kyselina může být buď nasycená nebo nenasycená.

Příklady alifatické monokarboxylové kyseliny zahrnují C_1 až C_9 nasycenou alifatickou monokarboxylovou kyselinu (například kyselinu uhličitou, kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu máseľnou, kyselinu valerovou, kyselinu kapronovou, kyselinu enanthovou, kyselinu kaprylovou, kyselinu pelargonovou, kyselinu kaprinovou apod.), C_2 až C_9 nenasycenou alifatickou monokarboxylovou kyselinu (například kyselinu akrylovou, kyselinu propiolovou, kyselinu methakrylovou, kyselinu krotonovou, kyselinu isokrotonovou apod.) atd.

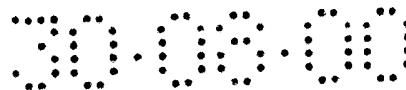
Příklady alifatické dikarboxylové kyseliny zahrnují C_2 až C_9 nasycenou alifatickou dikarboxylovou kyselinu (například kyselinu malonovou, kyselinu jantarovou, kyselinu glutarovou, kyselinu adipovou, kyselinu pimelovou apod.), C_2 až C_9 nenasycenou alifatickou dikarboxylovou kyselinu (například kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou, kyselinu citrakonovou, kyselinu mesakonovou apod.) atd.

Příklady alifatické trikarboxylové kyseliny zahrnují C_2 až C_9 nasycenou alifatickou trikarboxylovou kyselinu (například kyselinu trikarballylovou, kyselinu 1,2,3-butantrikarboxylovou apod.) atd.

Výše uvedená alifatická karboxylová kyselina může nést 1 až 2 hydroxylové skupiny, přičemž příklady alifatické karboxylové kyseliny nesoucí jednu hydroxylovou skupinu zahrnují kyselinu glykolovou, kyselinu mléčnou, kyselinu glycerovou, kyselinu tartronovou, kyselinu jablečnou, kyselinu vinnou, kyselinu citronovou atd.

Z alifatických karboxylových kyselin je výhodná alifatická monokarboxylová kyselina, přednostně C_2 až C_9 alifatická karboxylová kyselina, zejména pak kyselina octová.

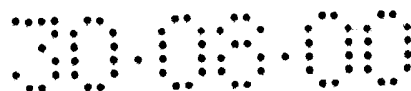
Příklady aromatických kyselin zahrnují kyselinu benzoovou, kyselinu salicylovou, kyselinu fenolsulfonovou atd.



Příklady polyvalentních kovových sloučenin zahrnují sůl anorganické kyseliny se železem [například halogenid železa (například chlorid železa, bromid železa, jodid železa, fluorid železa apod.), síran železa, dusičnan železa, thiokyanatan železa atd.], sůl organické kyseliny se železem [například alifatický karboxylát železa (například uhličitán železa, octan železa, glykolát železa, mléčnan železa, vínan železa apod.), sůl aromatické kyseliny se železem (například benzoát železa, salicylát železa, fenolsulfonát železa apod.)], acetylacetonát železa atd., sůl anorganické kyseliny se zinkem [například halogenid zinku (například chlorid zinečnatý, bromid zinečnatý, jodid zinečnatý, fluorid zinečnatý apod.), síran zinečnatý, dusičnan zinečnatý, thiokyanatan zinečnatý apod.], sůl organické kyseliny se zinkem [například alifatický karboxylát zinečnatý (například uhličitán zinečnatý, octan zinečnatý, glykolát zinečnatý, mléčnan zinečnatý, vínan zinečnatý apod.), sůl aromatické kyseliny se zinkem (například benzoát zinečnatý, salicylát zinečnatý, fenolsulfonát zinečnatý apod.)], acetylacetonát zinku atd., sůl anorganické kyseliny s vápníkem [například halogenid vápenatý (například chlorid vápenatý, bromid vápenatý, jodid vápenatý, fluorid vápenatý apod.), síran vápenatý, dusičnan vápenatý, thiokyanatan vápenatý apod.], sůl organické kyseliny s vápníkem [například alifatický karboxylát vápenatý (například uhličitán vápenatý, octan vápenatý, propionan vápenatý, šťavelan vápenatý, vínan vápenatý, mléčnan vápenatý, citran vápenatý, glukonát vápenatý apod.), sůl aromatické kyseliny s vápníkem (například benzoát vápenatý, salicylát vápenatý apod.)], acetylacetonát vápníku atd., sůl anorganické kyseliny s hořčíkem [například halogenid hořčíku (například chlorid hořečnatý, bromid hořečnatý, jodid hořečnatý, fluorid hořečnatý apod.), síran hořečnatý, dusičnan hořečnatý, thiokyanatan hořečnatý apod.], sůl organické kyseliny s hořčíkem [například alifatický karboxylát hořečnatý (například uhličitán hořečnatý, octan hořečnatý, propionan hořečnatý, šťavelan hořečnatý, vínan hořečnatý, mléčnan hořečnatý, citran hořečnatý, glukonát hořečnatý apod.), sůl aromatické kyseliny s hořčíkem (například benzoát hořečnatý, salicylát hořečnatý apod.)], acetylacetonát hořčíku atd. a oxid kovu (například oxid železa, oxid zinečnatý, oxid vápenatý, oxid hořečnatý, oxid hlinitý, oxid mědi, oxid manganu apod.) atd.

Jako sloučenina polyvalentního kovu je výhodný chlorid železa, acetylacetonát železa, octan zinečnatý, acetylacetonát zinku, octan vápenatý, acetylacetonát vápníku, octan hořečnatý, acetylacetonát hořčíku, oxid zinečnatý apod., přednostně oxid zinečnatý.

V předkládaném vynálezu může být veškerý polyvalentní kov (nebo jeho část), který má být součástí prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu, použit ve formě soli biodegradabilního polymeru s jedním nebo více druhy polyvalentního kovu. Tato sůl biodegradabilního polymeru s polyvalentním kovem může být připravena způsobem popsáním

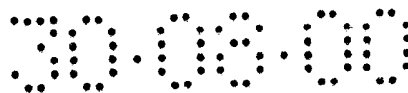


v japonské patentové přihlášce nepodrobené průzkumu č. 221420/1997 nebo způsobem tomuto podobným.

Příklady výhodných provedení prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu zahrnují prostředek s prodlouženým uvolňováním skládající se ze sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, jejího prekurzoru nebo jejich soli [v dalším textu jsou tyto sloučeniny označovány jako sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII], biodegradabilního polymeru a polyvalentního kovu, a způsoby přípravy uvedeného prostředku zahrnují způsob přípravy uvedeného prostředku s prodlouženým uvolňováním, přičemž tento způsob spočívá v odstranění rozpouštědla z roztoku obsahujícího sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči AII, biodegradabilní polymer a polyvalentní kov atd.

Polyvalentní kov se může stát součástí zmíněného roztoku tak, že jako výchozí materiál se použije komplex polyvalentního kovu s oběma sloučeninami majícími antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, jejich prekurzory nebo jejich solemi a biodegradabilním polymerem, anebo s kteroukoliv z nich samostatně, dále že se sloučenina polyvalentního kovu přidá do zmíněného roztoku atd. Veškerá sloučenina polyvalentního kovu (nebo její část) přidaná ke zmíněnému roztoku může v tomto roztoku vytvořit komplex s oběma sloučeninami majícími antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II a biodegradabilním polymerem nebo s kteroukoliv z těchto složek.

V prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu se množství sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a množství sloučeniny polyvalentního kovu mění v závislosti na druhu sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII, žádaném farmaceutickém účinku, trvání tohoto účinku atd. Jestliže se například prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu skládá ze sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a biodegradabilního polymeru, pak množství sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII je obvykle 1 až 50 hmot. %, s výhodou 5 až 45 hmot. %, přednostně 10 až 40 hmot. %, vztaheno k součtu těchto dvou složek, to jest sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a biodegradabilního polymeru. Jestliže prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu se skládá ze sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII, sloučeniny polyvalentního kovu a biodegradabilního polymeru, pak množství sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII je obvykle 1 až 50 hmot. %, s výhodou 15 až 45 hmot. %, přednostně 20 až 40 hmot. %, vztaheno k součtu těchto tří složek, a na druhé straně množství sloučeniny polyvalentního kovu je obvykle 0 až 20 hmot. %, s výhodou 2 až 15 hmot. %, přednostně 4 až 10 hmot. %.



Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu může být podáván v jakékoliv formě, s výhodou je součástí receptur pro non-orální podávání. Příklady uvedených receptur zahrnují podkožní přípravky, implantovatelné přípravky, injektabilní mikrokapsule atd. Z nich výhodné jsou injektabilní mikrokapsule, protože dlouhodobě udržují farmaceutický účinek a snižují pacientovu zátěž.

Jako příklady způsobů přípravy prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu, například mikrokapsulí (v dalším textu označených též jako mikrokuličky), který obsahuje sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči AII a biodegradabilní polymer, lze uvést:

D) Sušení z vody

i) Způsob O/V

Sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči AII a - pokud je potřeba - sloučenina polyvalentního kovu se přidají k roztoku biodegradabilního polymeru v organickém rozpouštědle v hmotnostním poměru tak, jak je definováno ve výše zmíněném „množství sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a sloučeniny polyvalentního kovu“, za vzniku roztoku biodegradabilního polymeru v organickém rozpouštědle obsahujícího sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči AII a - pokud je to nezbytné - sloučeninu polyvalentního kovu. Jedna nebo obě sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a sloučenina polyvalentního kovu nemusí být v roztoku biodegradabilního polymeru v organickém rozpouštědle rozpuštěny, mohou být ve zmíněném roztoku pouze dispergovány. Když jedna nebo obě tyto složky jsou ve zmíněném roztoku dispergovány, je výhodné tyto složky dispergovat jemně, a to obvyklým způsobem, jako je homogenizace, dispergace ultrazvukem apod.

Příklady uvedeného organického rozpouštědla zahrnují halogenované uhlovodíky (například dichlormethan, chloroform, dichlorethan, chlorid uhličitý apod.), ethery (například diethylether, isopropylether apod.), estery mastných kyselin (například ethylacetát, butylacetát apod.), aromatické uhlovodíky (například benzen, toluen, xylen apod.), alkoholy (například ethanol, methanol apod.), acetonitril atd. Tato rozpouštědla mohou být použita jednotlivě nebo v kombinaci.

Mezi jinými je výhodným halogenovaným uhlovodíkem dichlormethan, výhodným alkoholem ethanol, methanol apod. Tato rozpouštědla mohou být použita ve směsi ve vhodném

poměru. V případě, že sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči AII obsahuje tetrazolylovou skupinu, je do směsi s dichlormethanem jako alkohol výhodný ethanol, zatímco v případě, že sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči AII obsahuje 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl skupinu, je to methanol.

K výše uvedenému roztoku v organickém rozpouštědle může být přidáno aditivum. Příklady aditiv zahrnují solubilizátor, který aktivní složce udržuje stabilitu a rozpustnost, a kterým může být kyselina uhličitá, kyselina šťavelová, kyselina citronová, kyselina fosforečná, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, arginin, lysin a jejich soli atd. Dále, jako stabilizátory tohoto léčiva mohou být přidány například albumin, želatina, kyselina citronová, ethylendiamintetraacetát sodný, dextrin, hydrogensířičitan sodný, polyoly, jako je polyethylenglykol atd. atd., a jako konzervační činidla mohou být přidány například běžné estery kyseliny paraoxybenzoové (například methylparaben, propylparaben atd.), benzylalkohol, chlorbutanol, thimerosal atd.

Koncentrace biodegradabilního polymeru v roztoku v organickém rozpouštědle se mění v závislosti na molární hmotnosti biodegradabilního polymeru a druhu organického rozpouštědla. Je-li například jako organické rozpouštědlo použit dichlormethan, pak koncentrace biodegradabilního polymeru v roztoku v organickém rozpouštědle se obecně volí v rozmezí 0,5 až 70 hmot. %, s výhodou 1 až 60 hmot. %, přednostně 2 až 50 hmot. %. Dále, je-li jako směsné organické rozpouštědlo použit ethanol nebo methanol spolu s dichlormethanem, pak koncentrace dichlormethanu v roztoku v organickém rozpouštědle se obecně volí v rozmezí 10 až 99 hmot. %, s výhodou 20 až 98 hmot. %, přednostně 30 až 95 hmot. %.

Takto získaný roztok biodegradabilního polymeru, jehož organické rozpouštědlo obsahuje sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči angiotensinu II a - pokud je to nutné - také sloučeninu polyvalentního kovu, se přidá k vodné fázi (označované také jako vnější vodná fáze) za vzniku emulze O(olejová fáze)/V(vodná fáze), načež následuje odpaření rozpouštědla z olejové fáze za vzniku mikrokapsulí. Objem vodné fáze se obecně volí v rozmezí od jednonásobku do desetitisícinásobku objemu olejové fáze, s výhodou od pětinasobku do pětitisícinásobku, přednostně od desetinasobku do dvoutisícinásobku.

Ke zmíněné vnější vodné fázi může být přidán jakýkoliv emulzifikátor, pokud může přispět k tvorbě stabilní emulze O/V. Příklady emulzifikátorů zahrnují aniontové surfaktanty (oleát sodný, stearát sodný, laurylsulfát sodný atd.), neiontové surfaktanty (estery polyoxyethylenu a sorbitanových mastných kyselin [Tween 80, Tween 60, Atlas Powder], deriváty polyoxyethylen-ricinového oleje [CHO-60, HCO-50, Nikko Chemicals] atd.),

polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, karboxymethylcelulosa, lecithin, želatina, kyselina hyaluronová apod. Tyto emulzifikátory mohou být použity jednotlivě nebo v kombinaci. Koncentrace může být zvolena od 0,01 do 10 hmot. %, s výhodou od 0,05 do 5 hmot. %.

Ke vnější vodné fázi může být přidán regulátor osmotického tlaku. Může být přidán jakýkoliv regulátor osmotického tlaku, pokud vytváří ve svém vodném roztoku osmotický tlak.

Jako příklad regulátoru osmotického tlaku lze uvést polyfunkční alkoholy, monovalentní alkoholy, monosacharidy, disacharida, oligosacharidy, aminokyseliny nebo jejich deriváty apod.

Mezi příklady uvedených polyfunkčních alkoholů patří difunkční alkoholy jako je glycerin aj., pentafunkční alkoholy, jako je arabitol, xylitol, adonitol apod., hexafunkční alkoholy, jako je mannitol, sorbitol, dulcitol, atd. atd. Kromě jiných jsou výhodné hexafunkční alkoholy, zejména mannitol.

Příklady uvedených monovalentních alkoholů zahrnují methanol, ethanol, isopropylalkohol apod. Kromě jiných je výhodný methanol.

Jako příklad zmíněných monosacharidů lze uvést pentosy, jako je arabinosa, xylosa, ribosa, 2-deoxyribosa apod., hexosy, jako je glukosa, fruktosa, galaktosa, mannosy, sorbosa, rhamnosa, fukosa atd. Kromě jiných jsou výhodné hexosy.

Jako příklad zmíněných oligosacharidů lze uvést trisacharidy, jako je maltotriosa, rafinosa apod., tetrasacharidy, jako je stachyosa apod. atd. Kromě jiných jsou výhodné trisacharidy.

Příklady derivátů uvedených monosacharidů, disacharidů a oligosacharidů zahrnují glukosamin, galaktosamin, kyselinu glukuronovou, galakturonovou atd.

Mezi příklady aminokyselin se řadí kterýkoliv z L-isomerů, s výhodou glycin, leucin, arginin atd. Kromě jiných je výhodný L-arginin.

Tyto regulátory osmotického tlaku se mohou použít jednotlivě nebo jako směs dvou či více z nich.

Tyto regulátory osmotického tlaku se obvykle používají v takové koncentraci, která vyvolá osmotický tlak vnější vodné fáze v rozmezí od jedné padesátiny do pětinašobku, s výhodou od jedné pětadvaceti do trojnásobku hodnoty fyziologického roztoku.

Pro odstranění organického rozpouštědla mohou být použity známé způsoby nebo způsoby jim analogické. Může to být provedeno například odpařením organického rozpouštědla při míchání vrtulovým míchadlem, magnetickým míchadlem apod. za atmosférického tlaku nebo postupně snižovaného tlaku nebo regulovaného vakua pomocí rotačního odpařovače atd. atd.

Takto získané mikrokapsule se izolují centrifugací nebo filtrací. Poté se látky připojené na povrch mikrokapsulí, tj. sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči AII, její nosiče,

emulzifikátory atd., několikrát promyjí destilovanou vodou, dispergují se v destilované vodě apod. a podrobí se lyofilizaci. Pro lyofilizaci mohou být přidány inhibitory agregace, aby se předešlo agregaci částic. Příklady těchto inhibitorů agregace zahrnují vodorozpustné polysacharidy, jako je mannitol, laktosu, glukosu, škrob (například kukuřičný škrob aj.) apod., aminokyseliny, jako je glycin apod., proteiny, jako je fibrin, kolagen atd. atd. Kromě jiných je výhodný mannitol.

Pokud je to žádoucí, po skončené lyofilizaci může být provedeno další odstranění vody a organického rozpouštědla zahříváním mikrokapsulí za sníženého tlaku a za podmínek, kdy se mikrokapsule nespojují jedna s druhou. S výhodou se mikrokapsule zahřívají na vhodnou teplotu, která je o něco vyšší než střední teplota skelného přechodu (stanovená pomocí diferenciálního skenovacího kalorimetru při teplotním inkrementu 10 nebo 20 °C za minutu) biodegradabilního polymeru. Přednostně se mikrokapsule zahřívají na teplotu v rozmezí od střední teploty skelného přechodu do teploty, která je přibližně o 30 °C vyšší než střední teplota skelného přechodu biodegradabilního polymeru. Konkrétně, je-li jako biodegradabilní polymer použit kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové, mikrokapsule se s výhodou zahřívají na teploty v rozmezí od střední teploty skelného přechodu do teploty, která je přibližně o 10 °C vyšší než střední teplota skelného přechodu polymeru, přednostně od střední teploty skelného přechodu do teploty, která je přibližně o 5 °C vyšší než střední teplota skelného přechodu polymeru.

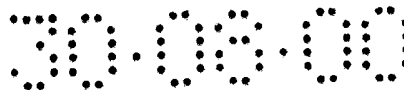
Doba zahřívání se mění v závislosti na množství zpracovávaných mikrokapsulí apod. Obecně je v rozmezí 12 až 168 hodin, s výhodou 24 až 120 hodin, přednostně 48 až 96 hodin od okamžiku, kdy teplota samotných mikrokapsulí dosáhne žádané hodnoty.

Zahřívání mikrokapsulí není omezeno na nějaký konkrétní způsob. Může být použit jakýkoliv způsob, při kterém je vzorek mikrokapsulí zahříván rovnoměrně.

Příklady způsobů zahřívání a sušení mikrokapsulí zahrnují lázeň s konstantní teplotou, fluidní lázeň, pohyblivou lázeň nebo píčku, mikrovlnný ohřev atd. Kromě jiných je výhodný způsob zahřívání a sušení mikrokapsulí v lázni s konstantní teplotou.

ii) Způsob V/O/V

Sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči AII se rozpustí ve vodě a ke vzniklému roztoku se přidá - pokud je to nutné - její nosič, jako je sloučenina polyvalentního kovu



(například octan zinečnatý), bazická aminokyselina (například arginin, histidin, lysin), želatina, agar, polyvinylalkohol apod. tak, aby vznikla vnitřní vodná fáze.

Koncentrace léčiva ve vnitřní vodné fázi se obecně volí v rozmezí 0,1 až 80 hmot. %, s výhodou 1 až 70 hmot. %, přednostně 2 až 60 hmot. %.

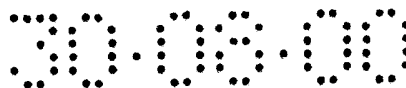
Jako pH regulátory udržující stabilitu a rozpustnost léčiva se k vnitřní vodní fázi mohou přidat kyselina uhličitá, kyselina šťavelová, kyselina citronová, kyselina fosforečná, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, arginin, lysin a jejich soli aj. Dále, jako stabilizátory léčiva se mohou přidat například albumin, želatina, kyselina citronová, ethylendiamintetraacetát sodný, dextrin, hydrogensířičitan sodný, polyoly, jako je polyethylenglykol atd. atd., jako konzervační činidla se mohou přidat například běžné estery kyseliny paraoxybenzoové (například methylparaben, propylparaben aj.), benzylalkohol, chlorbutanol, thimerosal apod.

Takto získaná vnitřní vodná fáze se přidá k roztoku biodegradabilního polymeru v organickém rozpouštědle (olejová fáze), případně obsahujícímu sloučeninu polyvalentního kovu, a vzniklá směs je emulzifikována známými způsoby pomocí homogemizátoru, ultrazvukového zařízení apod. za vzniku V/O emulze.

Příklady tohoto organického rozpouštědla zahrnují halogenované uhlovodíky (například dichlormethan, chloroform, dichlorethan, trichlorethan, chlorid uhličitý aj.), ethery (například diethylether, isopropylether apod.), estery mastných kyselin (například ethylacetát, butylacetát apod.), aromatické uhlovodíky (například benzen, toluen, xylen apod.), alkoholy (například ethanol, methanol apod.), acetonitril atd. Tato rozpouštědla mohou být použita ve směsi ve vhodném poměru. Kromě jiných jsou výhodné halogenované uhlovodíky, zejména dichlormethan.

Koncentrace biodegradabilního polymeru v roztoku v organickém rozpouštědle se mění v závislosti na molární hmotnosti biodegradabilního polymeru a druhu organického rozpouštědla. Je-li například jako organické rozpouštědlo použit dichlormethan, pak koncentrace biodegradabilního polymeru v roztoku v organickém rozpouštědle se obecně volí v rozmezí 0,5 až 70 hmot. %, s výhodou 1 až 60 hmot. %, přednostně 2 až 50 hmot. %.

Takto získaná emulze V/O, obsahující sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči AII, biodegradabilní polymer a - v případě nutnosti - sloučeninu polyvalentního kovu, se přidá k vodné fázi (vnější vodná fáze) za vzniku emulze V(vnitřní vodná fáze)/O(olejová fáze)/V(vnější vodná fáze), ze které je rozpouštědlo v olejové fázi odpařeno za vzniku mikrokapsulí. Objem vnější vodné fáze se obvykle volí v rozmezí jednonásobku až



desetitisícínásobku objemu olejové fáze, s výhodou pětínásobku až pětitisícínásobku, přednostně desetínásobku až dvoutisícínásobku.

Příklady emulzifikátorů a regulátorů osmotického tlaku, které mohou být přidány do zmíněné vnější vodné fáze, jakož i způsobů preparace po přidání těchto aditiv, jsou podobné těm, které byly popsány v oddílu Ii).

II) Fázová separace

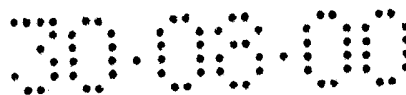
Při přípravě mikrokapsulí fázovou separací se k uvedenému organickému roztoku biodegradabilního polymeru obsahujícímu sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči AII a v případě nutnosti i sloučeninu polyvalentního kovu, jak je popsáno v oddílu I) (sušení z vody), přidává postupně za míchání koacervační činidlo tak, aby se mikrokapsule vysrážely a ztuhly. Objem koacervačního činidla se obecně volí v rozmezí od jedné setiny do tisícínásobku objemu olejové fáze, s výhodou od pěti setin do pětisetnásobku, přednostně od jedné desetiny do dvouseťnásobku.

Přijatelné je každé koacervační činidlo, pokud je to polymer, minerální olej, rostlinný olej atd., který je mísitelné s organickým rozpouštědlem a nerozpouští žádnou z obou sloučenin majících antagonistickou aktivitu vůči AII, ani biodegradabilní polymer. Používají se například silikonový olej, sezamový olej, sójový olej, kukuřičný olej, olej z bavlníkových semen, kokosový olej, lněný olej, minerální olej, *n*-hexan, *n*-heptan aj. Mohou být použity i v kombinaci.

Takto získané mikrokapsule se oddělí, opakovaně promyjí heptanem apod. tak, aby bylo odstraněno koacervační činidlo a jiné látky kromě sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a biodegradabilního polymeru, a pak suší za sníženého tlaku. Alternativně se mikrokapsule promývají způsoby podobnými těm, které jsou popsány v oddíle Ii) (sušení z vody), podrobí se lyofilizaci a pak jsou zahřívány a sušeny.

III) Sušení rozprašováním

Při přípravě mikrokapsulí tímto způsobem se výše zmíněný organický roztok biodegradabilního polymeru obsahující sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči AII a volitelně obsahující sloučeninu polyvalentního kovu, jak je popsáno v oddíle I) (sušení z vody), rozprašuje tryskou do sušicí komory sprejovací sušičky tak, aby se ze vzniklých malých kapiček během velmi krátké doby vypařilo organické rozpouštědlo a vznikly tak mikrokapsule. Příklady



trysky zahrnují trysku pro dvojí kapalinu, tlakovou trysku, trysku s rotujícím diskem apod. Poté, pokud je to nutné, se mikrokapsule promývají způsoby podobnými těm, které jsou popsány výše v oddíle I) (sušení z vody), podrobí se lyofilizaci a pak se zahřívají a suší.

Vedle zpracování na výše popsanou dávkovací formu mikrokapsulí může být organický roztok biodegradabilního polymeru obsahující sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči AII a - vedle toho, pokud je to nutné - sloučeninu polyvalentního kovu, jak je popsáno v oddíle I) (sušení z vody), podroben odpaření organického rozpouštědla a vody při regulovaném vakuu pomocí rotačního odpařovače, a vzniklý odparek rozdrcen tryskovým mlýnem apod. za vzniku jemného prášku.

Takto získané jemné prášky mohou být promyty způsoby podobnými těm, které jsou popsány výše v oddíle I) (sušení z vody), podrobeny lyofilizaci a pak zahřívány a sušeny.

Uvolnění sloučeniny s antagonistickou aktivitou vůči AII z takto získaných mikrokapsulí nebo jemných prášků může být regulováno rychlostí degradace použitého biodegradabilního polymeru a druhem a/nebo množstvím přidané sloučeniny polyvalentního kovu.

Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu může být použit pro výrobu různých přípravků, a to buď jako takový nebo jako surovina, a podáván jako intramuskulární injekce nebo implantáty, podkožně, do orgánů apod., jako slizniční preparáty do nosní dutiny, konečníku, dělohy, jako orální preparáty [například tobolky (například pevné tobolky, měkké tobolky apod.), pevné preparáty, jako jsou granule, prášky aj., kapalné preparáty, jako jsou sirupy, emulze, suspenze apod., atd.] atd. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu může být podáván také pomocí bezjehlového injektoru.

Má-li například prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu být zpracován do injekcí, je dispergován spolu s dispergačním činidlem (například surfaktantem, jako je Tween 80, HCO-60 aj., polysacharidem, jako je hyaluronát sodný, karboxymethylcelulózou, alginátem sodným apod. atd.), konzervačním činidlem (například methylparabenem, propylparabenem aj.), isotonizačním činidlem (například chloridem sodným, mannitolem, sorbitolem, glukosou, prolinem aj.) atd. za vzniku vodné suspenze, anebo je dispergován spolu s rostlinným olejem, jako je sezamový olej, kukuřičný olej apod. za vzniku olejovité suspenze, přičemž uvedené suspenze jsou skutečně používány jako injekce s prodlouženým uvolňováním.

Je-li prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu použit jako suspenze, volí se velikost částic v rozsahu splňujícím požadavky na disperzabilitu a průchodnost

jehlou. Střední průměr částic se například pohybuje v rozsahu 0,1 až 300 μm , s výhodou 0,5 až 150 μm , přednostně 1 až 100 μm .

Pro přípravu sterilního preparátu z prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu se používá způsob sterilizace všech výrobních kroků, způsob sterilizace pomocí γ -paprsků a způsob přidavku konzervačního činidla, přičemž neexistuje omezení na nějaký konkrétní způsob.

Vzhledem k nízké toxicitě může být prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu použit jako bezpečné léčivo pro savce (například člověka, hovězí skot, prasata, psy, kočky, myši, králíky aj.).

Dávka prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu je v rozmezí účinného množství sloučeniny s antagonistickou aktivitou vůči AII a závisí na typu, obsahu a dávkovací formě sloučeniny s antagonistickou aktivitou vůči AII jako aktivní složky, délce doby, po kterou se sloučenina s antagonistickou aktivitou vůči AII uvolňuje, cílové chorobě, léčeném živočichu apod. Tak například dávka pro podání aktivní složky, tj. sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII, se s výhodou volí v rozmezí 0,01 až 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti dospělého, přednostně 0,05 až 5 mg na kilogram tělesné hmotnosti dospělého, je-li prodloužená doba uvolňování 1 měsíc. Dávka pro podání prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu se s výhodou volí v rozmezí 0,05 až 50 mg na kilogram tělesné hmotnosti dospělého, přednostně 0,1 až 30 mg na kilogram tělesné hmotnosti dospělého.

Počet podání (aplikací) může být vhodně zvolen od jednoho za několik týdnů, jednoho za měsíc, až po jeden za několik měsíců (například 3 měsíce, 4 měsíce, 6 měsíců atd.) apod., v závislosti na typu, obsahu a dávkovací formě aktivní složky, době uvolňování sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII, léčené nemoci, druhu léčeného živočicha atd.

Sloučenina mající antagonistickou aktivitu vůči AII je vysoce bezpečná, takže zvýšení koncentrace této sloučeniny v krvi těsně po aplikaci injekce s prodlouženým uvolňováním nezpůsobí nadměrné snížení krevního tlaku. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu může tak být použit při nemocech uvedených níže a je schopen udržet konstantní koncentraci léčiva v krvi během dne a noci. Dávka a počet aplikací mohou být ve srovnání s podáváním běžných orálních přípravků sníženy. Navíc, změna koncentrace léčiva v krvi není výrazná a stav pacienta se při přerušení přijímání léčiva nemění atd. Lze proto očekávat, že podáváním prostředku s prodlouženým uvolňováním bude léčebný účinek léčiva objasněn.

Příklady chorob zahrnují oběhová onemocnění apod., jako je hypertenze, srdeční nemoci (hyperkardie, srdeční nedostatečnost, infarkt myokardu aj.), nefritida, mozková mrtvice atd., které jsou způsobeny vazokonstrikcí vyvolanou prostřednictvím receptorů angiotensinu II.

Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu je užitečný pro prevenci nebo léčbu hypertenze, hyperkardie, srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu, mozkové mrtvice, ischemických poruch periferního oběhu, ischemie myokardu, žilní nedostatečnosti, progresivní srdeční nedostatečnosti po infarktu myokardu, diabetických komplikací, diabetické retinopathie, diabetické nefropatie, nefritidy, glomerulonefritidy, arteriosklerosy, angiohypertrofie, vaskulární hypertrofie nebo neprůchodnosti po zákroku (například perkutánní transluminární koronární angioplastiky apod.), vaskulární reobstrukce po bypassu, hyperaldosteronismu, glomerulosklerosy, ledvinové nedostatečnosti, glaukomu, intraokulárního vysokého tlaku, hyperlipemie, anginy pectoris, aneurysmatu, koronární arteriosklerosy, cerebrální arteriosklerosy, periferní arteriosklerosy, trombosy, chorob centrálního nervového systému, Alzheimerovy choroby, poruch paměti, deprese, amnézie, senilní demence, smyslových poruch, vícečetného selhání systémových orgánů, choroby z endotelové dysfunkce nebo sklerodermie, dále pro prevenci nebo zmírnění úzkostných neuros, katatonie, nevolnostních nebo dyspeptických symptomů.

Pokud se týká způsobu léčby pacientů, předpokládá se, že po určitou dobu se pacientovi nejprve podávají běžné orální preparáty obsahující sloučeninu s antagonistickou aktivitou vůči angiotensinu II tak, aby se u dotyčného pacienta ověřila reakce, a pak se teprve pacientovi podává prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu. Sloučeniny s antagonistickou aktivitou vůči angiotensinu II, které mají být podávány jednak orálně, jednak jako součást prostředku s prodlouženým uvolňováním, mohou být stejné nebo různé. Kromě toho mohou být pacientovi předem podávány i jiné antihypertenzní látky (například antagonist vápníku, diuretika, β -blokátor apod.), než je látka s antagonistickou aktivitou vůči angiotensinu II, aby se u dotyčného pacienta ověřila reakce před podáváním prostředku s prodlouženým uvolňováním. Navíc může být prostředek s prodlouženým uvolňováním použit v kombinaci s diuretikem (orálním prostředkem), který se obvykle používá v kombinaci s antagonistou angiotensinu II.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je v dalším textu detailně ilustrován pomocí následujících pracovních příkladů a experimentálních příkladů, které nejsou zamýšleny jako omezující.

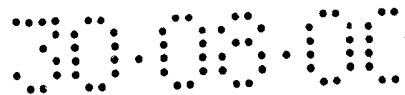
Pracovní příklad 1

Ve směsném rozpouštědle složeném z 3,5 ml dichlormethanu a 1,5 ml methanolu bylo rozpuštěno 0,25 g kyseliny 2-ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylové (v dalším textu označovaná jako sloučenina A) a 2,25 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 10 700 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 3770 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical) a tento roztok byl nastříknut do 500 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 18 °C, a tato směs pak byla míchána v turbínovém homomixeru při 7000 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytěkal dichlormethan a methanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Výtěžek mikrokapsulí byl 69 %, podíl zachycení sloučeniny A v mikrokapsulích byl 92 % a obsah sloučeniny A v mikrokapsulích byl 9,2 %.

Pracovní příklad 2

0,25 g dvojsodné soli sloučeniny A bylo rozpuštěno v 0,4 ml destilované vody a vzniklý roztok byl smíchán s roztokem 2,25 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (též jako v pracovním příkladu 1) ve 4 ml dichlormethanu. Směs byla míchána homogenizátorem za vzniku emulze V/O. Tato emulze V/O byla nastříknuta do 500 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 18 °C, a tato směs pak byla míchána v turbínovém homomixeru při 7000 otáčkách za minutu za vzniku emulze V/O/V. Tato emulze V/O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě, aby vytěkal dichlormethan a aby ztuhla



olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Výtěžek mikrokapsulí byl 50 %, podíl zachycení sloučeniny A v mikrokapsulích byl 37 % a obsah sloučeniny A v mikrokapsulích byl 3,7 %.

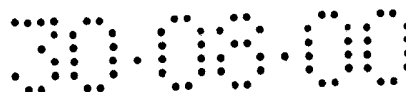
Pracovní příklad 3

Ve směsi 3,5 ml dichlormethanu a 2,5 ml methanolu bylo rozpuštěno 0,4 g sloučeniny A a 1,6 g ethylesteru polymeru kyseliny mléčné (biodegradabilního polymeru, jehož koncová karboxylová skupina je esterifikována ethylem, jehož hmotnostní průměr molární hmotnosti je 10 200 g/mol a číselný průměr molární hmotnosti je 5680 g/mol, a který je vyráběn firmou Wako Pure Chemical), a tento roztok byl nastříknut do 800 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. % obsahujícího 5 % mannitolu a předem vytemperovaného na 18 °C, a tato směs pak byla míchána v turbinovém homomixeru při 7000 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytékal dichlormethan a methanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Výtěžek mikrokapsulí byl 83 %, podíl zachycení sloučeniny A v mikrokapsulích byl 86 % a obsah sloučeniny A v mikrokapsulích byl 17,1 %.

Experimentální příklad 1

Přibližně 35 mg mikrokapsulí získaných v pracovním příkladu 3 bylo dispergováno v 0,3 ml rozpouštědla (destilované vody, ve které bylo rozpuštěno 0,25 mg karboxymethylcelulosity, 0,5 mg polysorbátu 80 a 25 mg mannitolu) a vzniklá směs byla podkožně aplikována do hřbetu sedm týdnů starých samečů křesy SD pomocí jehly 22G. V pravidelných intervalech po aplikaci byla z břišní aorty těchto křes odebrána krev, načež byly křesy usmrceny, aby bylo možno izolovat mikrokapsule zbývající v místě vpichu.



Stanovená množství sloučeniny A v těchto mikrokapsulích jsou uvedena v tabulce 1. Vedle toho byla stanovována množství sloučeniny A v krvi, a výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1

	1 den	1 týden	2 týdny	3 týdny	4 týdny
Pracovní příklad 3	66 %	42 %	27 %	17 %	15 %

Tabulka 2

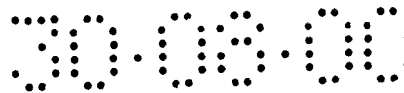
	1 den	1 týden	2 týdny	3 týdny	4 týdny
Pracovní příklad 3	4,4	0,6	0,3	0,2	0,1

(jednotka: $\mu\text{g/ml}$)

Pracovní příklad 4

Ke roztoku 2,4 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 14 000 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti 4200 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 4090 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical) ve 4,5 ml dichlormethanu a 1 ml ethanolu bylo přidáno 0,6 g kyseliny 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylové (v dalším označované jako sloučenina B) a 0,09 g oxidu zinečnatého (velikost částic 0,02 μm) a tato směs byla třepána a míchána při laboratorní teplotě 12 hodin za vzniku mírně kalné suspenze. Tato suspenze byla nastříknuta do 400 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 15 °C, a tato směs pak byla míchána v turbínovém homomixeru při 7000 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytékal dichlormethan a ethanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, ve které byl rozpuštěn mannitol, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 97 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 18,8 %.



Pracovní příklad 5

Množství oxidu zinečnatého bylo změněno na 0,057 g a mikrokapsule byly připraveny způsobem podobným tomu, který byl popsán v pracovním příkladu 1.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 97 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 19,0 %.

Pracovní příklad 6

Množství sloučeniny B, oxidu zinečnatého, resp. kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové bylo změněno na 0,9 g, 2,1 g, resp. 0,12 g a mikrokapsule byly připraveny způsobem podobným tomu, který byl popsán v pracovním příkladu 1.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 96 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 27,8 %.

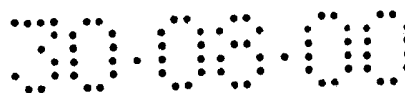
Pracovní příklad 7

Množství oxidu zinečnatého bylo změněno na 0,18 g a mikrokapsule byly připraveny způsobem podobným tomu, který byl popsán v pracovním příkladu 3.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 92 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 26,2 %.

Pracovní příklad 8

K roztoku 4,2 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 14 000 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti 4200 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 4090 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical) v 9 ml dichlormethanu a 1,5 ml ethanolu bylo přidáno 1,8 g sloučeniny B a 0,3 g oxidu zinečnatého (velikost částic 0,02 μm). Vzniklá směs byla třepána a míchána 12 hodin při laboratorní teplotě za vzniku mírně kalné suspenze. Tato suspenze byla nastříknuta do 800 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 15 °C, a tato směs pak byla míchána v turbínovém homomixeru při 7000 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze



O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytěkal dichlormethan a ethanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, ve které byl rozpuštěn mannitol, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 94 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 26,8 %.

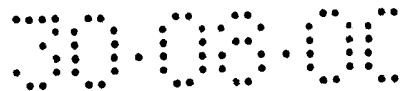
Pracovní příklad 9

K roztoku 0,7 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 14 000 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti 4200 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 4090 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical) v 1,5 ml dichlormethanu a 1 ml methanolu bylo přidáno 0,3 g sloučeniny A a 0,05 g oxidu zinečnatého (velikost částic 0,02 μm). Vzniklá směs byla třepána a míchána 12 hodin při laboratorní teplotě za vzniku mírně kalné suspenze. Tato suspenze byla nastříknuta do 300 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 15 °C, a tato směs pak byla míchána v turbinovém homomixeru při 6500 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytěkal dichlormethan a methanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, ve které byl rozpuštěn mannitol, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Podíl zachycení sloučeniny A v mikrokapsulích byl 91 % a obsah sloučeniny A v mikrokapsulích byl 25,9 %.

Pracovní příklad 10

K roztoku 1,8 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 14 000 g/mol,



číselný průměr molární hmotnosti 4200 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 4090 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical) v 5 ml dichlormethanu byl přidán 1 g sloučeniny B a 0,18 g oxidu zinečnatého (velikost částic 0,02 μm). Vzniklá směs byla emulzifikována 60 sekund v malém homogenizátoru za vzniku suspenze. Tato suspenze byla nastříknuta do 300 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 15 °C, a tato směs pak byla míchána v turbínovém homomixeru při 6500 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytěkal dichlormethan a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, ve které byl rozpuštěn mannitol, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 96 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 32,0 %.

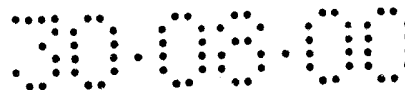
Pracovní příklad 11

S tou změnou, že k dichlormethanu bylo přidáno 0,8 ml ethanolu a že třepáním a mícháním po dobu 12 hodin při laboratorní teplotě byla získána mírně kalná suspenze, byly mikrokapsule připraveny způsobem podobným tomu, který byl popsán v pracovním příkladu 7.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 95 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 32,0 %.

Pracovní příklad 12

V míchané směsi 4,5 ml dichlormethanu a 0,7 ml ethanolu bylo rozpuštěno 0,9 g 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylátu (v dalším textu označeného jako sloučenina C) a 2,1 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 14 000 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti 4200 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 4090 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical), a ke vzniklému roztoku bylo přidáno 0,15 g



oxidu zinečnatého (velikost částic 0,02 μm). Tato směs byla třepána a míchána 12 hodin při laboratorní teplotě za vzniku mírně kalné suspenze. Tato suspenze byla nastříknuta do 400 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 15 °C, a tato směs pak byla míchána v turbinovém homomixeru při 7500 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytěkal dichlormethan a ethanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při 2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, ve které byl rozpuštěn mannitol, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Podíl zachycení sloučeniny C v mikrokapsulích byl 96 % a obsah sloučeniny C v mikrokapsulích byl 27,4 %.

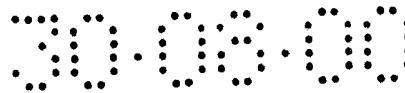
Pracovní příklad 13

S tou změnou, že nebyl přidán oxid zinečnatý, byly mikrokapsule připraveny způsobem podobným tomu, který je popsán v pracovním příkladu 12.

Podíl zachycení sloučeniny C v mikrokapsulích byl 98 % a obsah sloučeniny C v mikrokapsulích byl 30,0 %.

Pracovní příklad 14

V 5 ml dichlormethanu bylo rozpuštěno 1,2 g sloučeniny C a 1,8 g kopolymeru kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (molární poměr kyselina mléčná/kyselina glykolová 75/25, hmotnostní průměr molární hmotnosti 14 000 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti 4200 g/mol, číselný průměr molární hmotnosti ze stanovení koncových skupin 4090 g/mol, výrobce firma Wako Pure Chemical). K takto vzniklému roztoku bylo přidáno 0,18 g oxidu zinečnatého (velikost částic 0,02 μm). Tato směs byla třepána a míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě za vzniku mírně kalné suspenze. Tato suspenze byla nastříknuta do 400 ml roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 0,1 hmot. %, předem vytemperovaného na 15 °C, a tato směs pak byla míchána v turbinovém homomixeru při 8000 otáčkách za minutu za vzniku emulze O/V. Vzniklá emulze O/V byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě tak, aby vytěkal dichlormethan a ethanol a aby ztuhla olejová fáze, která pak byla oddělena centrifugací při



2000 otáčkách za minutu. Sraženina byla znovu dispergována v destilované vodě, centrifugována a promyta pro odstranění volného léčiva atd. Poté, co izolované mikrokapsule byly redispergovány v malém množství destilované vody, ve které byl rozpuštěn mannitol, byla vzniklá disperze podrobena lyofilizaci za vzniku práškových mikrokapsulí.

Podíl zachycení sloučeniny C v mikrokapsulích byl 95 % a obsah sloučeniny C v mikrokapsulích byl 35,9 %.

Pracovní příklad 15

S tou změnou, že nebyl přidán oxid zinečnatý, byly mikrokapsule připraveny způsobem podobným tomu, který je popsán v pracovním příkladu 4.

Podíl zachycení sloučeniny B v mikrokapsulích byl 99 % a obsah sloučeniny B v mikrokapsulích byl 19,8 %.

Pracovní příklad 16

S tou změnou, že nebyl přidán oxid zinečnatý, byly mikrokapsule připraveny způsobem podobným tomu, který je popsán v pracovním příkladu 9.

Podíl zachycení sloučeniny A v mikrokapsulích byl 95 % a obsah sloučeniny A v mikrokapsulích byl 28,4 %.

Experimentální příklad 2

25 mg mikrokapsulí získaných v pracovních příkladech 4-14 bylo dispergováno v 0,2 ml dispergačního činidla (1 ml destilované vody, ve které bylo rozpuštěno 5 mg sodné soli karboxymethylcelulosity, 1 mg polysorbátu 80 a 50 mg mannitolu), a tato směs byla podkožně aplikována do šije sedmítýdenních samců krys SD pomocí jehel 22G. V pravidelných intervalech po aplikaci byly krysy postupně usmrcovány břišním vykrvácením a izolovány mikrokapsule zbývající v místě vpichu.

V mikrokapsulích bylo stanoveno množství sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII a výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. V tabulce 4 jsou dále uvedeny koncentrace sloučeniny B v krvi při aplikaci mikrokapsulí z pracovních příkladů 4, 6 a 8.

Tabulka 3

Průměrný procentuální podíl sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII, který zbývá po podkožní aplikaci mikrokapsulí (n = 3 až 5)

Pracovní příklad č.	1 den	1 týden	2 týdny	3 týdny	4 týdny
4	91	62	36	11	3
5	85	60	18	neprovedeno	neprovedeno
6	88	63	33	11	3
7	94	78	55	43	26
8	86	62	38	18	7
9	87	58	21	1	neprovedeno
10	90	79	43	17	3
11	96	82	49	27	12
12	95	64	24	7	neprovedeno
13	76	29	neprovedeno	neprovedeno	neprovedeno
14	94	68	16	2	neprovedeno

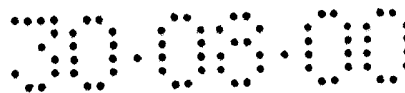
Tabulka 4

Průměrná koncentrace (v ng/ml) sloučeniny B v krvi po podkožní aplikaci mikrokapsulí (n = 5)

Pracovní příklad č.	1 den	1 týden	2 týdny	3 týdny	4 týdny
4	125	92	126	90	32
6	335	247	351	169	95
8	134	158	166	168	101

Experimentální příklad 3

2,5 mg mikrokapsulí získaných v pracovním příkladě 8 bylo dispergováno v 0,2 ml dispergačního činidla (1 ml destilované vody, ve které bylo rozpuštěno 5 mg sodné soli karboxymethylcelulosy, 1 mg polysorbátu 80 a 50 mg mannitolu) a tato směs byla podkožně - pomocí jehel 22G - aplikována do šije 28 týdnů starých samců křesy 12008SHR, jimž byl implantován transponder krevního tlaku pro telemetrii. Po této aplikaci byl monitorován krevní tlak. Tentýž přípravek byl podkožně aplikován do šije 29 týdnů starých samců křesy 12008SHR.



Po aplikaci byla v pravidelných intervalech odebírána krev z ocasní žíly. V tabulce 5 je uvedena koncentrace sloučeniny B v krvi a účinek sloučeniny B na snížení krevního tlaku.

Tabulka 5

Průměrná koncentrace sloučeniny B v krvi a její účinek na snížení krevního tlaku po podkožní aplikaci mikrokapsulí (n = 3)

	1 den	1 týden	2 týdny	3 týdny	4 týdny
Koncentrace (ng/ml)	41	27	27	55	45
Změna krevního tlaku (mm Hg)	-21,4	-14,4	-17,4	-22,7	-20,9

Průmyslová využitelnost

U prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu, který obsahuje vysoká množství sloučeniny mající antagonistickou aktivitu vůči AII, lze ovlivňovat rychlost uvoňování léčiva. Tento prostředek tedy má antagonistickou aktivitu vůči AII při dlouhodobém zachování cirkadického rytmu krevního tlaku.

Kromě toho je prostředek s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu schopen zachovat konstantní koncentraci léčiva v krvi po dobu jednoho dne a noci. Ve srovnání se situací při podávání běžných orálních prostředků není tedy změna koncentrace léčiva v krvi významná a stav pacienta se nemůže měnit v důsledku změny doby podávání, přerušení příjmu léčiva, záměrného vynechání příjmu léčiva u pacientů trpících subjektivními příznaky apod. Lze proto očekávat, že léčebný účinek léčiva na oběhové choroby, jako je hypertenze, srdeční onemocnění (hyperkardie, srdeční nedostatečnost, infarkt myokardu aj.), zánět ledvin, mozková mrtvice apod., bude používáním prostředku s prodlouženým uvolňováním podle předkládaného vynálezu vyjasněn.

PATENTOVÉ NÁROKY

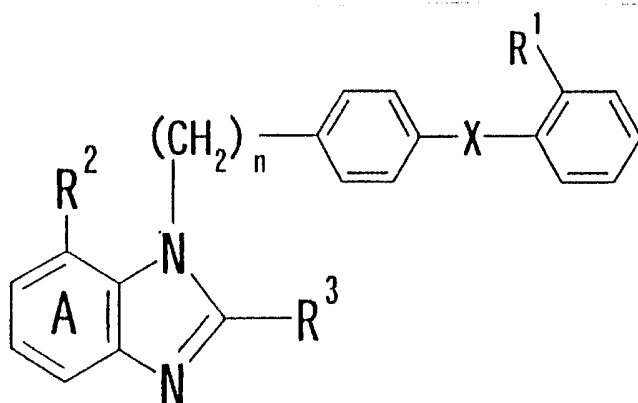
1. Prostředek s prodlouženým uvolňováním, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II (s vyloučením 2-ethyl-5,7-dimethyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]imidazo[4,5-b]pyridinu a jeho soli), její prekurzor nebo jejich soli, a biodegradabilní polymer.

2. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je nepeptidová sloučenina.

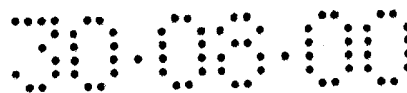
3. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je sloučenina nesoucí ve své molekule atom kyslíku.

4. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je sloučenina obsahující etherovou vazbu nebo karbonylovou skupinu.

5. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je sloučenina obecného vzorce



kde R^1 je skupina schopná vytvořit anion nebo skupina schopná se v něj přeměnit, X znamená, že fenylenová a fenylová skupina jsou k sobě vázány buď přímo nebo prostřednictvím spaceru, jehož řetězec tvoří dva atomy nebo méně, n je celé číslo rovné 1 nebo 2, kruh A je benzenové jádro mající - vedle skupiny R^2 - volitelnou substituci, R^2 je skupina schopná vytvořit anion nebo skupina schopná se v něj přeměnit a R^3 je volitelně substituovaný uhlovodíkový zbytek, který může být navázán prostřednictvím heteroatomu, nebo její soli.



6. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je Losartan, Eprosartan, Candesartan, Candesartan cilexetil, Valsartan, Telmisartan, Irbesartan nebo Tasosartan.

7. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylová nebo její sůl.

8. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylát nebo jeho soli.

9. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninou mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II je kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl)bifenyl-4-yl]methyl]benzimidazol-7-karboxylová nebo její soli.

10. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že biodegradabilním polymerem je polymer kyseliny α -hydroxykarboxylové.

11. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 10, vyznačující se tím, že polymerem kyseliny α -hydroxykarboxylové je kopolymer kyseliny mléčné a kyseliny glykolové.

12. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 11, vyznačující se tím, že molární poměr kyseliny mléčné a kyseliny glykolové je 100/0 až 40/60.

13. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 10, vyznačující se tím, že hmotnostní průměr molární hmotnosti polymeru je 3000 až 50 000 g/mol.

14. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že je určen pro injekční aplikaci.

15. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že dále obsahuje polyvalentní kov.

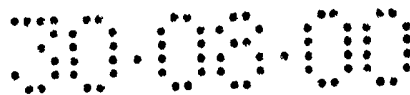
16. Prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 15, vyznačující se tím, že polyvalentním kovem je zinek

17. Prostředek s prodlouženým uvolňováním, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, její prekurzor nebo jejich sůl, biodegradabilní polymer a polyvalentní kov.

18. Způsob přípravy prostředku s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1, vyznačující se tím, že spočívá v odstranění rozpouštědla z roztoku obsahujícího sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, její prekurzor nebo jejich sůl a biodegradabilní polymer.

19. Způsob přípravy prostředku s prodlouženým uvolňováním podle nároku 17, vyznačující se tím, že spočívá v odstranění rozpouštědla z roztoku obsahujícího sloučeninu mající antagonistickou aktivitu vůči angiotensinu II, její prekurzor nebo jejich sůl, biodegradabilní polymer a polyvalentní kov.

20. Způsob podle nároku 19, vyznačující se tím, že polyvalentním kovem je zinek.



21. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje prostředek s prodlouženým uvolňováním podle nároku 1.

22. Přípravek podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je určen pro prevenci nebo léčbu chorob krevního oběhu.

23. Přípravek podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je určen pro prevenci nebo léčbu hypertenze.

24. Přípravek podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e je určen pro prevenci nebo léčbu hyperkardie, srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu, mozkové mrtvice, ischemických poruch periferního oběhu, myokardiální ischemie, žilní nedostatečnosti, progresivní srdeční nedostatečnosti po infarktu myokardu, diabetických komplikací, diabetické retinopathie, diabetické nefropatie, glomerulonefritidy, arteriosklerózy, angiohypertrofie, vaskulární hypertrofie nebo obstrukce po zásahu, vaskulární reobstrukce po chirurgickém provedení bypassu, hyperaldosteronismu, glomerulosklerózy, renální nedostatečnosti, glaukomu, vysokého vnitroočního tlaku, hyperlipemie, anginy pectoris, aneurysmatu, koronární arteriosklerózy, cerebrální arteriosklerózy, periferní arteriosklerózy, trombózy, chorob centrálního nervového systému, Alzheimerovy choroby, oslabené paměti, deprese, amnézie, senilní demence, smyslových poruch, vícečetného selhání systémových orgánů, chorob z endotheliální dysfunkce nebo sklerodermatu, nebo pro prevenci či amelioraci úzkostných neuróz, katatonie, indispozičních či dyspeptických symptomů, nefritidy.