

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

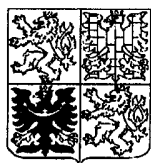
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2012-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/340161**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 12. 97**  
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/JP96/03776**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/24333**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 233/60**  
**A 61 K 31/415**

(71) Přihlášovatel:

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL  
INDUSTRIES, LTD., Osaka, JP;

(72) Původce:

Hyayshi Yoshiharu, Saitama, JP;  
Goto Nobuharu, Saitama, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,  
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, způsob prevence a léčby diabetických komplikací zahrnující podání zmíněné látky, použití zmíněné látky k výrobě léčiva, výsledný farmaceutický přípravek a jeho komerční balení**

(57) Anotace:

Látky pro prevenci a léčbu diabetických komplikací obsahující jako aktivní složku 4-[.alfa.-hydroxy-2-methyl-5-/1-imidazolyl/benzyl]-3,5-dimethyl benzoovou kyselinu, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli, způsob prevence a léčby diabetických komplikací, který zahrnuje podání účinného množství zmíněné látky pacientu, použití derivátů 4-[.alfa.-hydroxy-2-methyl-5-/1-imidazolyl/benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny k výrobě léčiva, výsledného farmaceutického přípravku a komerčního balení zmíněného léčiva. Léčivo podle vynálezu je vhodné pro prevenci a léčbu diabetických komplikací jakými jsou např. diabetická neuropatie, nefropatie, oftalmopatie a arterioskleróza. Působení léčiva je dlouhotrvající i při velmi nízkých dávkách a při dávkování 1x denně.

CZ 2012-98 A3



**LÁTKA PRO PREVENCI A LÉČBU DIABETICKÝCH KOMPLIKACÍ,  
ZPŮSOB PREVENCE A LÉČBY DIABETICKÝCH KOMPLIKACÍ  
ZAHRNUJÍCÍ PODÁNÍ ZMÍNĚNÉ LÁTKY, POUŽITÍ ZMÍNĚNÉ LÁTKY K  
VÝROBĚ LÉČIVA, VÝSLEDNÝ FARMACEUTICKÝ PŘÍPRAVEK A JEHO  
KOMERČNÍ BALENÍ**

**OBLAST TECHNIKY:**

Navrhovaný vynález se týká látky pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, jmenovitě pro prevenci a léčbu diabetické neuropatie, nefropatie, oftalmopatie a arteriosklerózy. Ještě konkrétněji se navrhovaný vynález týká látky určené pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, jejíž aktivní složkou je 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoová kyselina, její opticky aktivní sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Navrhovaný vynález se dále týká způsobu prevence a léčby diabetických komplikací.

**DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY:**

Výsledkem objevu inzulínu a jeho klinické aplikace byl značný pokrok v léčbě diabetu. Značně se zvýšil počet pacientů s diabetem, kteří s touto, do té doby smrtelnou chorobou, přežívali. Dalším problémem se ovšem stala léčba chronických komplikací spojených s diabetem.

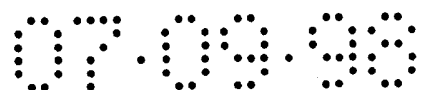
Léčba diabetu směřuje k prevenci takových chronických komplikací a prakticky se sestává z neustálé kontroly hladiny krevního cukru a přímé léčby komplikací. Hlavními chronickými komplikacemi diabetu jsou neuropatie, nefropatie, oftalmopatie



arterioskleróza a podobná onemocnění (David M. a kol., N. Engl. J. Med., 328, p. 1676-1685 (1993)).

Různým faktorům byla připisována zodpovědnost za vznik a progresi chronických komplikací diabetu. Mezi známé patří například teorie o abnormálním metabolismu sorbitolu, podle které je příčinou podněcování aktivity polyolové metabolické dráhy produkující sorbitol (Gabbay K. H. a kol., New Engl. J. Med., 288, 831-837 (1973)), teorie poruchy oběhového systému, podle které je příčinou snížený průtok krve zapříčiněný angiopatií (Dyck P.J. a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 2513-2517 (1985)), teorie přisuzující onemocnění lýtce, vzniklé neenzymatickou vazebnou reakcí proteinu a redukující glukózy (AGE: advanced glycation endproduct - vnitřní produkt pokročilé glykace) (Brownlee M. a kol., N. Engl. J. Med. 318, 1315-1321 (1988)) a podobně. S ohledem na každou z těchto hypotéz byly připraveny inhibitor aldóza reduktázy a lipoprostaglandin E1, a pracuje se na vývoji inhibitoru produkce AGE.

Pacienti trpící diabetem vykazují zvýšenou agregaci krevních destiček a bylo zjištěno, že mechanismem, který toto zapříčiňuje, je zvýšená biosyntéza thromboxanu (zde zkracován jako TX) A2 následkem hyperglykémie. Tento fakt je považován za jeden z patogenů diabetických chronických komplikací (Giovani Davi M. D. a kol., N. Engl. J. Med. 322, 1769-1774 (1990)). A tak se začaly vyvíjet lipoprostaglandin E1 (zde někdy zkracován jako Lipo PGE1), který působí na zlepšení periferní cirkulace nebo inhibuje agregaci krevních destiček, 6-[4-(1-cyklohexyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)butoxy]-3,4-dihydrokarbo styryl (cilostazol) a 6-[4-(R)-chlorofenylsulfonamido]-1-(3-pyridylmethyl)pyrrolidin-2(S)-

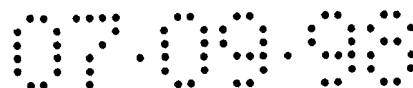


yl)-5-(Z)-hexenová kyselina • hydrochlorid (výzkumné číslo: KDI-792) působící antagonisticky k receptorům TXA<sub>2</sub> a inhibičně na syntézu TXA<sub>2</sub>, jako látky pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

Na druhou stranu Japonská patentová přihláška publikovaná pod číslem 41143/1993 popisuje 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoovou kyselinu vykazující farmakologické vlastnosti jako například silnou inhibiční aktivitu biosyntézy TXA<sub>2</sub>, inhibici agregace krevních destiček, vazodilatační aktivitu a další podobné vlastnosti, které jsou užitečné při prevenci a léčbě trombózy, mozkové hemorrhagie, infarktu myokardu, akutní zástavy srdce, angíny pectoris, hypertenze, astmatu, nefritidy atd., a její opticky aktivní sloučeniny a farmaceuticky přijatelné soli. Nicméně není známo, že by tyto sloučeniny působily jako přípravky pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

Za těchto okolností bylo velmi žádoucí vyvinout nový terapeutický prostředek, který působí přímo na chronické komplikace diabetu ve smyslu prevence a léčby diabetu a který je schopný zajistit lepší kvalitu života pacienta.

Lipo PGE<sub>1</sub>, cilostazol, KDI-792 a další podobné látky, které jsou vyvíjeny jako sloučeniny pro prevenci a léčbu diabetických komplikací na základě již zmíněných požadovaných vlastností jakými jsou zlepšování periferní cirkulace, inhibice agregace krevních destiček a antagonistické působení na receptory TXA<sub>2</sub> a inhibice biosyntézy TXA<sub>2</sub>, všechny vykazují jen krátkodobou aktivitu a vyžadují opakované podávání 2 x až 3 x denně.



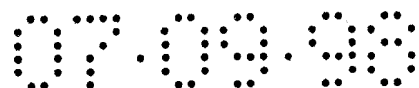
Uvažujeme-li kvalitu života pacientů trpících diabetem, jsou tyto přípravky sotva dostačující.

Autoři vynálezu potvrdili, že sodium ozagrel [sodium (E)-p-(imidazol-1-ylmethyl)cinamát] působící inhibičně na syntézu TXA2 suprimuje zvýšení biosyntézy TXA2 u diabetických krys, ale nezlepšuje sníženou rychlost přenosu podráždění ocasním nervem. Z toho vyplývá, že ne každý inhibitor syntézy TXA2 je účinný ve smyslu léčby diabetických komplikací.

### **POPIS VYNÁLEZU:**

Autoři tohoto vynálezu vyvinuli značné úsilí ve studiu této oblasti a zjistili, že 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoová kyselina, její opticky aktivní sloučeniny a její farmaceuticky přijatelné soli, vykazují farmakologickou aktivitu ve smyslu inhibice biosyntézy TXA2, inhibice agregace krevních destiček a ovlivnění vazodilatace a jsou vhodné pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, jmenovitě pro prevenci a léčbu diabetické neuropatie, nefropatie, oftalmopatie a arteriosklerózy. Dále zjistili, že aktivita zmíněných sloučenin je dlouhotrvající i při malých dávkách, a tudíž je možné je podávat jen jedenkrát denně. Výsledkem této práce je navrhovaný vynález, který zahrnuje:

1) Látku pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoovou kyselinu, její opticky aktivní sloučeniny a její farmaceuticky přijatelné soli.



- 2) Látku pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát sodný dihydrát.
- 3) Látku pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoovou kyselinu, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
- 4) Látku pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát 2/3 hydrát.
- 5) Látku podle bodů 1) - 4), určenou pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, kdy alespoň jeden z průvodních příznaků patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.
- 6) Látku určenou pro prevenci a léčbu podle bodů 1) - 4), je-li průvodním znakem diabetu neuropatie.
- 7) Látku určenou pro prevenci a léčbu podle bodů 1) - 4), je-li průvodním znakem diabetu nefropatie.
- 8) Látku určenou pro prevenci a léčbu podle bodů 1) - 4), je-li průvodním znakem diabetu oftalmopatie.
- 9) Látku určenou pro prevenci a léčbu podle bodů 1) - 4), je-li průvodním znakem diabetu arterioskleróza.
- 10) Způsob prevence a léčby diabetických komplikací zahrnující podání účinného množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.



- 11) Způsob prevence a léčby diabetických komplikací zahrnující podání účinného množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného dihydrátu.
- 12) Způsob prevence a léčby diabetických komplikací zahrnující podání účinného množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.
- 13) Způsob prevence a léčby diabetických komplikací zahrnující podání účinného množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného 2/3 hydrátu.
- 14) Způsob podle kteréhokoliv z bodů 10) - 13), kdy alespoň jeden z průvodních příznaků diabetu patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.
- 15) Způsob podle kteréhokoliv z bodů 10) - 13), kdy průvodním znakem diabetu je neuropatie.
- 16) Způsob podle kteréhokoliv z bodů 10) - 13), kdy průvodním znakem diabetu je nefropatie.
- 17) Způsob podle kteréhokoliv z bodů 10) - 13), kdy průvodním znakem diabetu je oftalmopatie.
- 18) Způsob podle kteréhokoliv z bodů 10) - 13), kdy průvodním znakem diabetu je arterioskleróza.
- 19) Použití 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.
- 20) Použití 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného dihydrátu k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.



- 21) Použití (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.
- 22) Použití (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného 2/3 hydrátu k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.
- 23) Použití látek podle kteréhokoliv z bodů 19) - 22), kdy alespoň jeden z průvodních příznaků diabetu patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.
- 24) Použití látek podle kteréhokoliv z bodů 19) - 22), kdy průvodním znakem diabetu je neuropatie.
- 25) Použití látek podle kteréhokoliv z bodů 19) - 22), kdy průvodním znakem diabetu je nefropatie.
- 26) Použití látek podle kteréhokoliv z bodů 19) - 22), kdy průvodním znakem diabetu je oftalmopatie.
- 27) Použití látek podle kteréhokoliv z bodů 19) - 22), kdy průvodním znakem diabetu je arterioskleróza.
- 28) Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací obsahující účinné množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.
- 29) Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací obsahující účinné množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného dihydrátu a farmaceuticky přijatelný nosič.



30) Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací obsahující účinné množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

31) Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací obsahující účinné množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu 2/3 hydrátu a farmaceuticky přijatelný nosič.

32) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů 28) - 31) kdy alespoň jeden z průvodních příznaků diabetu patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.

33) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů 28) - 31) kdy průvodním znakem diabetu je neuropatie.

34) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů 28) - 31) kdy průvodním znakem diabetu je nefropatie.

35) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů 28) - 31) kdy průvodním znakem diabetu je oftalmopatie.

36) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů 28) - 31) kdy průvodním znakem diabetu je arterioskleróza.

37) Komerční balení léčiva obsahující farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů 28) - 31) a doprovodný text nesoucí informaci o tom, že zmíněný farmaceutický přípravek může, nebo by měl být použit pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

#### **Detailní popis vynálezu**

Účinky látky podle vynálezu ve smyslu prevence a léčby diabetických komplikací, konkrétně její účinky při prevenci a léčbě neuropatie, nefropatie, oftalmopatie a arteriosklerózy, mohou



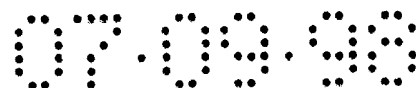
být prokázány na krysím modelu pomocí stanovení rychlosti přenosu vzruchu ocasním nervem, ischiatickým nervem, stupně poškození glomerulů, množství albuminu vylučovaného močí, pomocí oftalmoskopického vyšetření očního pozadí (určení stupně zakalení), pomocí stanovení hypertrofie a podobně.

Mezi neuropatie ve smyslu navrhovaného vynálezu řadíme symetrické polyneuropatie senzorických, motorických a autonomních nervů a lokální nebo mnohočetné neuropatie cerebrálního nervstva; oftalmopatií míníme zákal, glaukom, retinopatii, iritidu a další.

Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu mohou být syntetizovány metodami popsány v Japanese Patent Examined Publication No. 41143/1993 a v Japanese Patent Unexamined Publication No. 215771/1990.

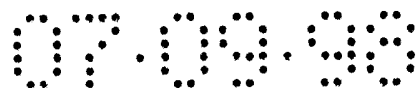
Mezi farmaceuticky přijatelné soli podle navrhovaného vynálezu patří například soli s anorganickými kyselinami jako jsou například kyselina chlorovodíková, bromovodíková a sírová, soli organických kyselin jako například kyseliny fumarová, maleinová, mandlová, citrónová, vinná, salicylová a další; soli s kovy, například se sodíkem, draslíkem, lithiem, vápníkem, hořčíkem, zinkem a hliníkem a soli aminokyselin, například lyzinu. Dále sem patří hydráty zmíněných solí, např. 1/2 hydrát, 1/3 hydrát, 2/3 hydrát, monohdrát, 3/2 hydrát a dihydrát.

Preferovanými sloučeninami podle vynálezu jsou 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát dihydrát (zde někdy též nazývaný sloučenina A-1), (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát sodný 2/3 hydrát (zde někdy též nazývaný sloučenina A-2), (R)-(+)-4-[ $\alpha$ -



hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát sodný 2/3 hydrát (zde někdy též nazývaný sloučenina A-3), (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoová kyselina (zde někdy též nazývaná sloučenina A-4) a (R)-(+)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoová kyselina (zde někdy též nazývaná sloučenina A-5). A-1 je krystalická sloučenina s bodem varu při 271-285 °C. A-2 je opticky aktivní sloučenina  $[\alpha]_D^{23.5} -149,5^\circ$  ( $c = 1,0$ ; H<sub>2</sub>O), stejně jako A-3, pro kterou je  $[\alpha]_D^{24} -147,2^\circ$  ( $c = 1,0$ ; H<sub>2</sub>O). Sloučenina A-4 má bod varu 286-288 °C (teplota rozkladu) a úhel otáčení polarizovaného světla  $[\alpha]_D^{21} -161,5^\circ$  ( $c = 1,0$ ; dimethylformamid) a bod varu sloučeniny A-5 je 286-287 °C (teplota rozkladu) a úhel otáčení polarizovaného světla  $[\alpha]_D^{21} +260,5^\circ$  ( $c = 1,0$ ; dimethylformamid).

Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací podle navrhovaného vynálezu je připravována ve formě běžného farmaceutického přípravku. Například může být látka podle navrhovaného vynálezu připravena ve formě vhodné pro perorální nebo parenterální podávání, tedy například ve formě tablet, pilulek, prášku, granulí, kapslí, pastilek, sirupu, emulze, suspenze, v injekční formě (tekutina, suspenze), čípků, v inhalační formě, ve formě upravené pro absorpci kůží, ve formě očních kapek, oční masti atd. Léčivo je připraveno smísením účinné látky s farmaceuticky přijatelným nosičem (tj. masťový základ, desintegrátor, látky korigující smyslově nepříjemné vlastnosti léků, emulgátory, rozpouštědla atp.). Je-li připravováno léčivo v pevné formě, jsou přidávána aditiva jako sacharóza, laktóza, celulóza, D-manitol, maltitol, dextrans, škrob, agar, argináty, chitiny,



chitosany, pektiny, traganty, arabská guma, želatiny, kolageny, kasein, albumin, fosforečnan vápenatý, sorbitol, glycin, karboxymethyl celulóza, polyvinylpyrrolidon, hydroxypropyl celulóza, hydroxypropylmethyl celulóza, glycerol, polyethylen glykol, hydrogen uhličitan sodný, stearat hořečnatý, talek atd. V případě nutnosti mohou být tablety připraveny jako běžná potahovaná dražé, například cukrem potahované tablety, enterosolventní tablety, tence potažené, dvouvrstevné či vícevrstevné tablety.

V případě přípravy polotekutých přípravků jsou používány živočišné a rostlinné tuky a oleje (olivový olej, kukuřičný olej, ricínový olej a podobně), minerální oleje a tuky (přírodní vazelína, bílé petrolátum, tuhý parafín), vosky (jojobový olej, karnaubský vosk atp.), částečně nebo úplně syntetické estery glycerolu a mastných kyselin (ester kyseliny laurové, ester kyseliny myristové, ester kyseliny palmitové atp.) a další. Mezi vhodné komerčně dostupné produkty patří např. Witepsol (Dynamite Novel) či Pharmasol (NOF Corporation).

Pro přípravu tekutých preparátů jsou používána aditiva jako například chlorid sodný, sorbitol, glycerol, olivový olej, propylen glykol, ethyl alkohol atd. Zvláště při výrobě produktů určených pro injekční podávání jsou používány sterilní vodné roztoky (fyziologický roztok a isotonický roztok) a sterilní oleje (sezamový olej a sojový olej). Je-li to nezbytné, jsou použita i vhodná suspendující činidla (sodium karboxy methyl celulóza), neiontové povrchově aktivní látky, rozpouštědla (benzyl benzoát nebo benzyl alkohol) a další. Oční kapky jsou připravovány převážně ve formě vodného roztoku, nejčastěji s použitím sterilního roztoku



používaného pro injekce. Oční kapky mohou podle potřeby obsahovat různá aditiva jako například pufr (nejraději borátový, acetátový, uhličitanový, atd.), používaný pro snížení dráždivosti, isotonizující, solubilizační a konzervační činidla, zahušřovadla, chelatační činidla, regulátory pH (pH je obvykle upraveno na 6 - 8,5), aromatické látky a podobně.

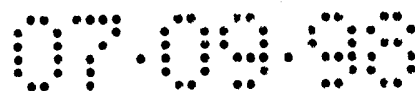
Podíl aktivních složek v takových přípravcích je 0,1 - 100 % z celkové hmotnosti přípravku, nejraději ale 1 - 50 %. Dávkování je variabilní v závislosti na symptomech, tělesné hmotnosti, věku pacienta atd. V případě perorálního podávání je obvyklé množství účinné látky podávané dospělému člověku 0,01 - 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den v jedné nebo několika dávkách.

#### **Příklady provedení vynálezu:**

Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací podle navrhovaného vynálezu je podrobněji popsána v následujících příkladech, které se týkají přípravy i farmakologických účinků jednotlivých přípravků. Je nutné podotknout, že navrhovaný vynález není následujícími příklady v žádném případě limitován.

#### **Příklad 1: Tence potažené tablety**

sloučenina A-1	50,0 mg
D-manitol	70,5 mg
kukuřičný škrob	16,0 mg
hydrogenuhličitan sodný	15,0 mg
hydroxypropylmethyl celulóza	3,0 mg
talek	5,0 mg



stearát hořečnatý 0,5 mg

Sloučenina A-1, D-manitol, kukuřičný škrob a hydrogenuhličitan sodný byly smíseny a rozprášením byla přidána hydroxypropylmethyl celulóza. Vzniklé granule byly propasírovány sítem s velikostí oka 24 a nakonec byl přidán talek a stearát hořečnatý. Tablety o hmotnosti 160 mg byly ze směsi připraveny v rotačním kompresoru (Kikusui Seisakusho). V konečné fázi je aplikováno potahující činidlo jako potahovací základ s obsahem hydroxypropylmethyl celulózy v množství 6 mg/tabletu.

#### **Příklad 2: Jemné granule**

sloučenina A-1	10,0 %
D-manitol	89,5 %
hydroxypropylcelulóza	0,5 %

Ke směsi látky A-1 a D-manitolu byl přidán vodný roztok hydroxypropylcelulózy. Směs byla hnětena s následnou granulací a vysušením při 50 °C. Granule byly propasírovány sítem s velikostí oka 32 za vzniku požadovaného jemného granulátu.

#### **Příklad 3: Tablety**

sloučenina A-1	50,0 mg
D-manitol	30,0 mg
kukuřičný škrob	19,0 mg

hydrogenuhličitan sodný	15,0 mg
hydroxypropylmethyl celulóza	1,5 mg
talek	5,0 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg

Sloučenina A-1, D-manitol, kukuřičný škrob a hydrogenuhličitan sodný byly smíseny a rozprášením byla přidána hydroxypropylmethyl celulóza. Vzniklé granule byly propasírovány sítím s velikostí oka 24 a nakonec byl přidán talek a stearát hořečnatý. Tablety o hmotnosti 120 mg byly ze směsi připraveny v rotačním kompresoru (Kikusui Seisakusho).

#### **Příklad 4: Jemné granule**

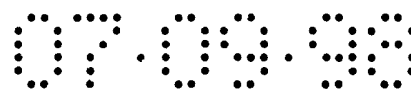
sloučenina A-2	5,0 %
D-manitol	92,0 %
hydroxymethylpropylcelulóza	3 %

Ke směsi látky A-2 a D-manitolu byl přidán vodný roztok hydroxymethylpropylcelulózy. Směs byla hnětena s následnou granulací a vysušením při 50 °C. Granule byly propasírovány sítím s velikostí oka 32 za vzniku požadovaného jemného granulátu.

Farmakologické účinky farmaceutických přípravků podle vynálezu jsou vysvětleny v následujících experimentálních příkladech.

#### **Experimentální příklad 1:**

U šest týdnů starých samců Sprague-Dawley krys byl intravenózním podáním streptozotocinu (65 mg/kg) indukován



diabetes. Po dalších 2 - 4 týdnech bylo započato s podáváním 0,5% roztoku hydroxypropylmethylcelulózy s obsahem účinné látky podle vynálezu, a to perorálně 1x denně. Po dalších 4 - 7 týdnech byla pomocí přístroje pro měření indukčního potenciálu (Neuropack 2, Nihon Kohden) měřena rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem. Pro měření byla použita modifikovaná metoda podle Miyoshi (Fukuoka Medical Journal, 62, 588-603 (1971)). Konkrétně, podkožní teplota ocásku byla udržována při 37 °C a ocasní nerv byl přes kůži elektricky stimulován a to ve dvou bodech vzdálených od sebe 6 cm. Hodnota rychlosti přenosu vzruchu nervem byla získána podělením vzdálenosti mezi stimulačními body číslem udávajícím rozdíl latencí v indukovaném elektromyogramu. V případě testované skupiny v tabulce 1 byl krevní cukr měřen 6 týdnů po podání. 7 týdnů po podání byl měřen obsah TBX2, stabilního metabolitu TXA2, v moči.

**Tabulka 1**

testovaná skupina	dávka (mg/kg/den)	krevní cukr (mg/dl)	obsah TBX v moči (ng/den/100 g tělesné hmotnosti)	rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem (m/s) 7 týdnů po podání
kontrolní skupina	0	122,0 ± 3,8**	4,1 ± 0,4**	44,6 ± 0,5**
diabetická skupina	0	870,3 ± 78,5	16,9 ± 1,7	41,3 ± 0,5
skupina léčená A-1	0,03	718,3 ± 50,7	10,6 ± 1,4**	42,0 ± 0,5
skupina léčená A-1	0,1	772,1 ± 32,4	6,9 ± 0,8**	43,4 ± 0,4**
skupina léčená A-1	0,3	791,9 ± 65,5	5,1 ± 0,5**	43,7 ± 0,3**
skupina léčená A-1	1,0	718,4 ± 64,1	3,4 ± 0,3**	44,8 ± 0,4**

Zobrazená data udávají průměr  $\pm$  standardní odchylku pro skupiny 11 - 12 krys. Každá skupina byla porovnáována s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,01).

Z výsledků zobrazených v tabulce 1 je zřejmé, že látka A-1 podle vynálezu snižuje následkem diabetu zvýšené množství TXB2 vylučovaného močí a zvyšuje rychlost přenosu vzruchu očním nervem, která byla následkem diabetu snížena, a to v závislosti na dávce a bez ovlivnění hladiny krevního cukru.

**Tabulka 2**

testovaná skupina	dávka (mg/kg/den)	rychlost přenosu vzruchu očním nervem (m/s)
		5 týdnů po podání
kontrolní skupina	0	43,7 $\pm$ 0,4**
diabetická skupina	0	39,4 $\pm$ 0,2
skupina léčená A-2	0,03	40,7 $\pm$ 0,5**
skupina léčená A-2	0,1	42,6 $\pm$ 0,4**
skupina léčená A-2	0,3	43,0 $\pm$ 0,3**
skupina léčená A-2	1,0	42,6 $\pm$ 0,5**

Zobrazená data udávají průměrnou hodnotu  $\pm$  standardní odchylku pro skupiny 10 krys. Každá skupina byla porovnáována s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,01).



**Tabulka 3**

testovaná skupina	dávka (mg/kg/den)	rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem (m/s)
		4 týdny po podání
kontrolní skupina	0	43,0 ± 0,5
diabetická skupina	0	38,8 ± 0,5
skupina léčená A-4	0,3	40,9 ± 0,5**
skupina léčená A-4	1	41,3 ± 0,4**
skupina léčená A-4	3	41,7 ± 0,5**

Zobrazená data udávají průměrnou hodnotu ± standardní odchylku pro skupiny 10 krys. Každá skupina byla porovnáвана s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,01).

Z výsledků zobrazených v tabulkách 2 a 3 je zřejmé, že látky A-2 a A-4 podle vynálezu zabraňují v závislosti na dávce poklesu rychlosti přenosu vzruchu ocasním nervem způsobené diabetem.

#### **Experimentální příklad 2:**

9 týdnů starým samečkům spontánně diabetických myší (db/db) byla 1x denně perorálně podávána 0,5% suspenze hydroxypropylmethylcelulózy s obsahem účinné látky podle vynálezu. Po 4 - 5 týdnech podávání léčiva byla pomocí přístroje pro měření indukčního potenciálu (Neuropack 2, Nihon Kohden) měřena rychlost přenosu vzruchu ischiatickým nervem. K měření byla použita modifikovaná metoda podle Yasuda (Diabetes 38, 832-838 (1989)). Konkrétně, rektální teplota byla udržována při 37 °C a ischiatický nerv byl přes kůži elektricky stimulován a to ve dvou bodech (v zářezu a v kloubu ischiatického nervu). Hodnota rychlosti přenosu vzruchu nervem byla získána podělením



vzdálenosti mezi stimulačními body číslem udávajícím rozdíl latencí v indukovaném elektromyogramu.

**Tabulka 4**

testovaná skupina	dávka (mg/kg/den)	rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem (m/s)
		4 týdny po podání
diabetická skupina	0	44,3 ± 1,1
skupina léčená A-2	0,05	46,6 ± 1,5
skupina léčená A-2	0,5	51,9 ± 1,2**
skupina léčená A-2	5	51,7 ± 1,4**

Zobrazená data udávají průměrnou hodnotu ± standardní odchylku pro skupiny 7 - 9 krys. Každá skupina byla porovnávána s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,01).

**Tabulka 5**

testovaná skupina	dávka (mg/kg/den)	rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem (m/s)
		5 týdnů po podání
diabetická skupina	0	39,6 ± 1,2
skupina léčená A-4	0,3	45,2 ± 1,2**
skupina léčená A-4	1	45,9 ± 0,7**
skupina léčená A-4	3	45,3 ± 0,8**

Zobrazená data udávají průměrnou hodnotu ± standardní odchylku pro skupiny 8 - 9 krys. Každá skupina byla porovnávána s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,01).

Z výsledků uvedených v tabulkách 4 a 5 je zřejmé, že látky A-2 a A-4 podle vynálezu zvyšují u spontánně diabetických myši rychlost přenosu vzruchu ischiatickým nervem.

### **Experimentální příklad 3:**

U šest týdnů starých samců Sprague-Dawley krys byl intravenózním podáním streptozotocinu (65 mg/kg) indukován diabetes. Počínaje 16. týdnem po vyvolání diabetu byla zvířatům podávána perorálně v jedné denní dávce suspenze 0,5% hydroxypropylmethylcelulózy obsahující látku A-1. Po dalších 5 týdnech byla u zvířat pomocí přístroje pro měření indukčního potenciálu (Neuropack 2, Nihon Kohden) měřena rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem. Pro měření byla použita modifikovaná metoda podle Miyoshi (Fukuoka Medical Journal, 62, 588-603 (1971)). Konkrétně, podkožní teplota ocásku byla udržována při 37 °C a ocasní nerv byl přes kůži elektricky stimulován a to ve dvou bodech vzdálených od sebe 6 cm. Hodnota rychlosti přenosu vzruchu nervem byla získána podělením vzdálenosti mezi stimulačními body číslem udávajícím rozdíl latencí v indukovaném elektromyogramu.



Tabulka 6

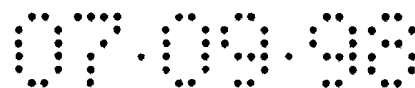
testovaná skupina	dávka (mg/kg/den )	rychlost přenosu	rychlost přenosu
		vzruchu ocasním nervem (m/s) před podáním A-1	vzruchu ocasním nervem (m/s) 5 týdnů po podání A-1
kontrolní skupina	0	54,0 ± 0,5	54,4 ± 0,5
diabetická skupina	0	46,4 ± 0,5	46,9 ± 0,3
skupina léčená A-1	0,3	46,2 ± 0,5	48,3 ± 0,6
skupina léčená A-1	1	46,1 ± 0,4	49,4 ± 0,4**
skupina léčená A-1	3	46,0 ± 0,3	50,2 ± 0,5**

Zobrazená data udávají průměrnou hodnotu ± standardní odchylku pro skupiny 10 krys. Každá skupina byla porovnáвана s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,01).

Z výsledků shrnutých v tabulce 6 je zřejmé, že látka A-1 zvyšuje, v důsledku rozvinutí diabetu sníženou, rychlost přenosu vzruchu ocasním nervem a to úměrně použité dávce.

#### Experimentální příklad 4:

U pět týdnů starých samců Sprague-Dawley krys byl intravenózním podáním streptozotocinu (65 mg/kg) indukován diabetes. Počínaje 9. týdnem po vyvolání diabetu byla zvířatům podávána perorálně v jedné denní dávce suspenze 0,5% hydroxypropylmethylcelulózy obsahující látku A-1. Po dalších 9 týdnech byly zvířatům odebrány ledviny za účelem stanovení stupně poškození glomerulů. Orgány byly fixovány v 10% neutrálním roztoku formalínu. Tkáňové řezy byly barveny hematoxylin/eozinem. U glomerulů byl hodnocen stupeň neprůchodnosti (stupnicí 0-4) (0: úplně průchodný; 1: z 25



% neprůchodný; 2: z 50 % neprůchodný; 3: ze 75 % neprůchodný; 4: úplně neprůchodný). V každém vzorku bylo hodnoceno 50 glomerulů a celkové skóre bylo použito jako index stupně glomerulárního poškození. Operace byla provedena v jednoduše slepém pokusu.

**Tabulka 7**

testovaná skupina	dávka (mg/kg/den)	n	stupeň poškození glomerulů
diabetická skupina	0	9	90,2 ± 7,9
skupina léčená A-1	0,3	5	90,8 ± 10,0
skupina léčená A-1	1	7	65,7 ± 12,0
skupina léčená A-1	10	8	55,4 ± 9,2*

Zobrazená data udávají průměrnou hodnotu ± standardní odchylku. Každá skupina byla porovnávána s diabetickou skupinou Dunnettovým testem (\*\*P < 0,05).

Z výsledků uvedených v tabulce 7 je zřejmé, že látka A-1 podle vynálezu suprimuje poškození glomerulů způsobené diabetem a to v závislosti na podávané dávce A-1.

#### **Experimentální příklad 5:**

U šest týdnů starých samců Sprague-Dawley krys byl intravenózním podáním streptozotocinu (65 mg/kg) indukován diabetes. Počínaje 2. týdnem po vyvolání diabetu byla zvířatům podávána perorálně v jedné denní dávce suspenze 0,5% hydroxypropylmethylcelulózy obsahující látku A-1. V několika týdenních intervalech byla po dobu 24 hodin sbírána moč. Pomocí enzymové imunoanalýzy bylo stanoveno množství albuminu,



vylučovaného moči. Dále byla fotografována retina a byl stanoven počet nově vzniklých cév. Po ukončení podávání léčiva byla zvířata usmrcena a cévy, jako například aorta, byly odebrány za účelem přípravy tkáňových vzorků. Hematoxylin/eozinem barvené preparáty byly studovány v optickém mikroskopu a kvantitativně byla stanovena tloušťka vnitřní stěny.

Z výsledků výše popsaných příkladů přípravy léčiv i farmakologických experimentů je zřejmé, že farmaceutická látka podle navrhovaného vynálezu je vhodná pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, především diabetické neuropatie, nefropatie, oftalmopatie a arteriosklerózy a pod. Působení léčiva je dlouhotrvající i při velmi malých dávkách. Dávkování 1x denně je dostačující.



## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoovou kyselinu, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

2. Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát sodný dihydrát.

3. Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoovou kyselinu, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

4. Látka pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, obsahující jako aktivní složku (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoát 2/3 hydrát.

5. Látka podle nároků 1 - 4 určená pro prevenci a léčbu diabetických komplikací, když alespoň jeden z průvodních příznaků patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.

6. Látka určená pro prevenci a léčbu podle kteréhokoliv z nároků 1 - 4 je-li průvodním znakem diabetu neuropatie.



7. Látka určená pro prevenci a léčbu podle kteréhokoliv z nároků 1 - 4, je-li průvodním znakem diabetu nefropatie.

8. Látka určená pro prevenci a léčbu podle kteréhokoliv z nároků 1 - 4, je-li průvodním znakem diabetu oftalmopatie.

9. Látka určená pro prevenci a léčbu podle kteréhokoliv z nároků 1 - 4, je-li průvodním znakem diabetu arterioskleróza.

10. Způsob prevence a léčby diabetických komplikací vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

11. Způsob prevence a léčby diabetických komplikací vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného dihydrátu.

12. Způsob prevence a léčby diabetických komplikací vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli.



13. Způsob prevence a léčby diabetických komplikací vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného 2/3 hydrátu.

14. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 10 - 13 vyznačující se tím, že alespoň jeden z průvodních příznaků diabetu patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.

15. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 10 - 13 vyznačující se tím, že průvodním znakem diabetu je neuropatie.

16. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 10 - 13 vyznačující se tím, že průvodním znakem diabetu je nefropatie.

17. Způsob podle kteréhokoliv z bodů nároků 10 - 13 vyznačující se tím, že průvodním znakem diabetu je oftalmopatie.

18. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 10 - 13 vyznačující se tím, že průvodním znakem diabetu je arterioskleróza.

19. Použití 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

20. Použití 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného dihydrátu k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

21. Použití (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

22. Použití (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného 2/3 hydrátu k výrobě léčiva pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.

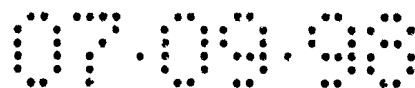
23. Použití látek podle kteréhokoliv z nároků 19 - 22, když alespoň jeden z průvodních příznaků diabetu patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.

24. Použití látek podle kteréhokoliv z nároků 19 - 22, když průvodním znakem diabetu je neuropatie.

25. Použití látek podle kteréhokoliv z nároků 19 - 22, když průvodním znakem diabetu je nefropatie.

26. Použití látek podle kteréhokoliv z nároků 19 - 22, když průvodním znakem diabetu je oftalmopatie.

27. Použití látek podle kteréhokoliv z nároků 19 - 22, když průvodním znakem diabetu je arterioskleróza.



**28.** Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny, její opticky aktivní sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

**29.** Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství 4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu sodného dihydrátu a farmaceuticky přijatelný nosič.

**30.** Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoové kyseliny nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

**31.** Farmaceutický přípravek pro prevenci a léčbu diabetických komplikací vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství (S)-(-)-4-[ $\alpha$ -hydroxy-2-methyl-5-(1-imidazolyl)benzyl]-3,5-dimethylbenzoátu 2/3 hydrátu a farmaceuticky přijatelný nosič.

**32.** Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 28 - 31 vyznačující se tím, že je určen pro použití v případě, kdy alespoň jeden z průvodních příznaků diabetu patří do skupiny obsahující neuropatii, nefropatii, oftalmopatii a arteriosklerózu.

33. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 28 - 31 vyznačující se tím, že je určen pro použití v případě, kdy průvodním znakem diabetu je neuropatie.

34. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 28 - 31 vyznačující se tím, že je určen pro použití v případě, kdy průvodním znakem diabetu je nefropatie.

35. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 28 - 31 vyznačující se tím, že je určen pro použití v případě, kdy průvodním znakem diabetu je oftalmopatie.

36. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 28 - 31 vyznačující se tím, že je určen pro použití v případě, kdy průvodním znakem diabetu je arterioskleróza.

37. Komerční balení léčiva vyznačující se tím, že obsahuje farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 28 - 31 a doprovodný text nesoucí informaci o tom, že zmíněný farmaceutický přípravek může, nebo by měl být použit pro prevenci a léčbu diabetických komplikací.