

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.03.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 16.03.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/189942

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.09.2003
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: PCT/IB01/00394

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/068055

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2955

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/405

A 61 K 31/403

A 61 P 3/10

A 61 P 9/00

(71) Přihlašovatel:

PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Hoover Dennis Jay, Groton, CT, US;

Shanker Ravi Mysore, Groton, CT, US;

Friesen Dwayne Thomas, Bend, OR, US;

Lorenz Douglas Alan, Bend, OR, US;

Nightingale James Alan Schriver, Bend, OR, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutické kompozice obsahující
glykogenfosforylázové inhibitory**

(57) Anotace:

Farmaceutické kompozice, které obsahují inhibitor glykogen fosforylasy a alespoň jeden polymer zvyšující koncentraci. Tyto kompozice mohou být prostou fyzikální směsí inhibitoru glykogen fosforylasy a polymeru zvyšujícího koncentraci nebo disperzí inhibitoru glykogen fosforylasy a polymeru zvyšujícího koncentraci.

CZ 2002 - 2955 A3

01-2253-02-Ma

Farmaceutická kompozice na bázi inhibitorů glykogen fosforylasy

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických kompozic, které obsahují inhibitor glykogen fosforylasy (GPI) a alespoň jeden polymer zvyšující koncentraci. Vynález se dále týká použití takových farmaceutických kompozic při léčení diabetes, hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertenze, hyperinsulinemie, hyperlipidemie, aterosklerosy a ischemie myokardu u savců.

Dosavadní stav techniky

Přes časný objev insulinu a jeho následné rozsáhlé používání při léčení diabetes a přes pozdější objev a používání sulfonylmočovín [jako je například Chlorpropamide (Pfizer), Glipizide (Pfizer), Tolbutamide (Upjohn), Acetohexamide (E.I. Lilly), Tolazamide (Upjohn)], biguanidů [jako je například Phenformin (Ciba Geigy), Metformin (G. D. Searle)] jako perorálních hypoglykemických činidel, není léčení diabetes stále ještě dostatečně úspěšné. Inzulin, kterého je zapotřebí přibližně u asi 10 % pacientů postižených diabetes, u nichž nejsou syntetická hypoglykemická činidla účinná (diabetes typu I, insulin dependentní diabetes mellitus), je třeba podávat několikrát denně, přičemž injekční podávání si obvykle zajišťuje pacient sám. Stanovení správného dávkování insulinu vyžaduje časté určování hladiny cukru v moči nebo krvi. Podání nadměrného množství insulinu vyvolává hypoglykémii, která má za následek široký rozsah abnormalit od mírných změn obsahu glukosy v krvi až po koma či dokonce smrt. Léčení diabetes

mellitus non-insulin dependentního typu (diabetes typu 2, NIDDM) obvykle zahrnuje kombinaci diety, cvičení, podávání perorálních činidel, například sulfonylmočovin, a v závažnějších případech, insulinu. Klinicky dostupná hypoglykemika však mohou mít vedlejší účinky, které omezují jejich použití. Vždy platí, že je-li v individuálním případě některé z těchto činidel neúspěšné, jiné může být úspěšné. Zjevně tedy přetrvává potřeba hypoglykemických činidel zatížených menším počtem vedlejších účinků nebo vykazujících účinnost v případech, kdy jiná hypoglykemická činidla selhávají.

Produkce glukosy v játrech je prvek, který je důležitý pro zaměření terapie NIDDM. Játra jsou hlavním regulátorem hladiny glukosy v plasmě v post-absorpčním stavu (nalačno) a rychlost produkce glukosy v játrech u NIDDM pacientů je podstatně vyšší ve srovnání s normální populací. Podobně v postprandiálním stavu (po jídle), kdy mají játra úměrně menší vliv na celkový obsah glukosy v plasmě, je produkce glukosy v játrech u NIDDM pacientů abnormálně vysoká.

Glykogenolýza je důležitým cílem, na který se zaměřuje snaha přerušit produkci glukosy v játrech. Játra produkují glukosu glykogenolýzou (rozkladem glykogenu, který představuje polymer glukosy) a glukoneogenesí (syntézou glukosy z 2- a 3-uhlíkových prekursorů). Několik sérií důkazů ukazuje, že glykogenolýza může představovat důležitý příspěvek k produkci glukosy v játrech v případě léčení NIDDM. Předně, u normálního postabsorpčního člověka vzniká podle odhadu asi 75 % glukosy v játrech glykogenolýzou. Kromě toho, pacienti postižení chorobami narušujícími ukládání glykogenu v játrech, jako jsou pacienti postižení Hersovou chorobou (deficiencí glykogen fosforylasy), vykazují epizodickou hypoglykemii. Tato pozorování podporují před-

poklad, že glykogenolýza může představovat významný způsob produkce glukosy v játrech.

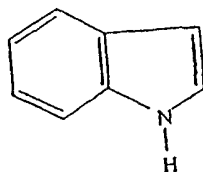
Glykogenolýza je katalyzována v játrech, svalstvu a mozku tkáňově specifickými isoformami enzymu glykogen fosforylasy (GP). Tento enzym štěpí makromolekulu glykogenu tak, že uvolňuje glukosa-1-fosfát a novou zkrácenou makromolekulu glykogenu. Až dosud bylo oznámeno několik typů inhibitorů glykogen fosforylasy (GPI): glukosa a analogy glukosy [Martin J. L. et al., Biochemistry, 1991, 30, 10101] a kofein a jiné purinové analogy [Kasvinsky P. J. et al., J. Biol. Chem. 1978, 253, 3343 až 3351 a 9102 až 9106]. Tyto sloučeniny, a inhibitory glykogen fosforylasy obecně, jsou považovány za látky potenciálně použitelné při léčení NIDDM snižováním produkce glukosy v játrech a snižováním glykemie [Blundell, T. B. et al., Diabetologia 1992, 35, Suppl. 2, 569 až 576 a Martin et al., Biochemistry 1991, 30, 10101].

Místa, která byla popsána jako místa, v nichž se GPI vážou, jsou aktivní místo, vazebné místo kofeinu nebo purinu a vazebné místo ATP nebo nukleotidu. Aktivitu enzymu je také možno regulovat fosforylací v jediném fosforylačním místě, Ser 14. Fosforylace normálně vyvolává zvýšení GP aktivity vlivem konformační změny enzymu GP. Znaky této konformační změny byly identifikovány. Viz Sprang et al., Nature 1988, 336, 215 až 221. Na základě experimentálního stanovení struktur GP:GPI se zjistilo, že navázání inhibitoru v kterémkoliv z těchto tří vazebných míst uvedených výše revertuje konformační změnu v GP, k níž normálně dochází po fosforylaci, což vede k tomu, že enzym GP přijme konformaci "neaktivního", nefosforylovaného, proteinu.

16.07.03

Bylo popsáno několik GPI. Viz například Kristiansen et al., US patent č. 5 952 363; Lundgren et al., EP 884 050 A1; Kristiansen et al., WO 98/50359; Bols, WO 97/31901; a Lundgren et al., WO 97/9040. Většina těchto sloučenin jsou cyklické aminy s různými substituenty, které je činí relativně hydrofilní, dobře rozpustné ve vodě, a tedy potenciálně dobře absorbovatelné. Dalo by se tedy očekávat, že u těchto GPI, dobře rozpustných ve vodě, nebude absorpce omezena rozpustností.

Nedávno bylo nalezeno nové vazebné místo a také nové inhibitory glykogen fosforylasy, které se k němu vážou. Viz EP 0978279 A1. Toto nové vazebné místo je v tomto textu označováno jako "vazebné místo s kapsou pro indol". Dosud byly indentifikovány čtyři různé typy GPI, které se vážou k vazebnému místu s kapsou pro indol: viz WO 96/39385, US patent 5 952 322 a EP 846464 A2, které popisují GPI prvního typu; WO 96/39384 a EP 832065 A1, které popisují GPI druhého typu; a US patent č. 5 998 463, který popisuje GPI třetího typu. Čtvrtý typ je popsán zde. Tyto sloučeniny mají obecně společný strukturní znak, kterým je přítomnost jednoho nebo více anelovaných kruhových systémů obsahujících šestičlenný aromatický kruh a dusíkatý heterocyklus. Takové anelované kruhové systémy je možno považovat za skupiny indolového typu. Sám indol má následující strukturní vzorec



Má se za to, že GPI, které obsahují skupinu indolového typu se vážou k vazebnému místu s kapsou pro indol enzymu GP. GPI, které se vážou k tomuto vazebnému místu s kapsou pro indol, jsou obecně relativně hydrofobní, špatně rozpustné ve

vodě a při obvyklém podávání v krystalické formě mají špatnou biodostupnost.

Existuje tedy potřeba vyvinout kompozici obsahující GPI špatně rozpustný ve vodě, která by zvyšovala koncentraci GPI ve vodném roztoku, neměla škodlivý vliv na schopnost GPI vázat se k enzymu GP, zlepšovala relativní biodostupnost a byla farmaceuticky vhodná.

Podstata vynálezu

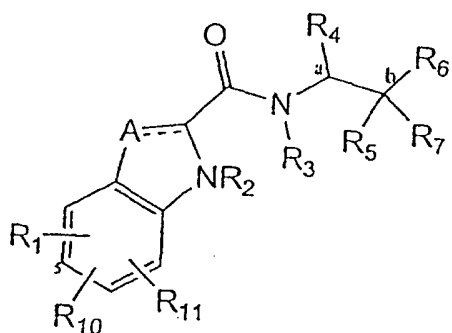
Předmětem vynálezu je tedy farmaceutická kompozice, která obsahuje inhibitor glykogen fosforylasy a polymer zvyšující koncentraci. Inhibitor glykogen fosforylasy se váže k části nebo všem částem následujících zbytků glykogen fosforylasy:

rodičovská sekundární struktura	zbytek číslo
	13-23
šroubovice $\alpha 1$	24-37
otočka	38-39, 43, 46-47
šroubovice $\alpha 2$	48-66, 69-70, 73-74, 76-78
	79-80
řetězec $\beta 1$	81-86
	87-88
řetězec $\beta 2$	89-92
	93
šroubovice $\alpha 3$	94-102
	103
šroubovice $\alpha 4$	104-115
	116-117
šroubovice $\alpha 5$	118-124
	125-128

16.07.03

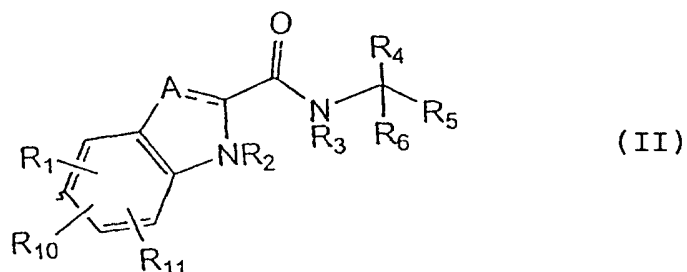
řetězec $\beta 3$	129-131
	132-133
šroubovice $\alpha 6$	134-150
	151-152
řetězec $\beta 4$	153-160
	161
řetězec $\beta 4b$	162-163
	164-166
řetězec $\beta 5$	167-171
	172-173
řetězec $\beta 6$	174-178
	179-190
řetězec $\beta 7$	191-192
	194, 197
řetězec $\beta 8$	198-209
	210-211
řetězec $\beta 9$	212-216
řetězec $\beta 10$	219-226, 228-232
	233-236
řetězec $\beta 11$	237-239, 241, 243-247
	248-260
šroubovice $\alpha 7$	261-276
řetězec $\beta 11b$	277-281
reversní otočka	282-289
šroubovice $\alpha 8$	290-304.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci, přičemž struktura GPI odpovídá obecnému vzorci I

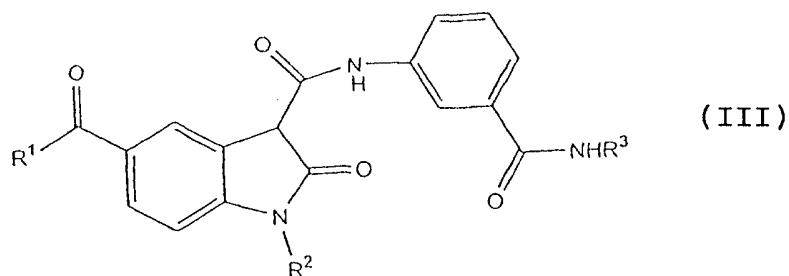


(I)

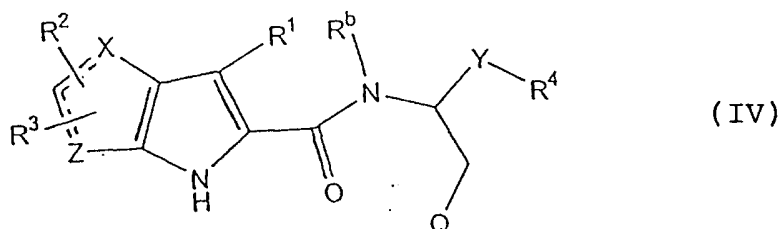
Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci, přičemž struktura GPI odpovídá obecnému vzorci II



Dále je předmětem vynálezu farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci, přičemž struktura GPI odpovídá obecnému vzorci III



Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci, přičemž struktura GPI odpovídá obecnému vzorci IV



Předmětem vynálezu je také farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci, přičemž

16.07.03

rozpustnost GPI ve vodném roztoku za nepřítomnosti polymeru je nižší než 1,0 mg/ml při jakékoliv hodnotě pH v rozmezí od 1 do 8.

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci. Tato kompozice poskytuje maximální koncentraci GPI v aplikačním prostředí, která je 1,25-násobkem maximální koncentrace GPI, kterou poskytuje kontrolní kompozice, která obsahuje ekvivalentní množství GPI, ale neobsahuje polymer. Pod pojmem "aplikační prostředí" se rozumí in vivo prostředí gastrointestinálního traktu živočicha, zejména člověka, nebo in vitro prostředí zkušebního roztoku, jako fosforečnanového pufrovaného solného roztoku (PBS) nebo modelového duodenálního roztoku na lačno ("Model Fasted Duodenal (MFD) solution").

Předmětem vynálezu je dále farmaceutická kompozice, která obsahuje GPI a polymer zvyšující koncentraci, přičemž tato kompozice poskytuje relativní biodostupnost, která je alespoň 1,25 vzhledem ke kontrolní kompozici, která obsahuje ekvivalentní množství GPI, ale neobsahuje polymer.

Dále je předmětem vynálezu způsob léčení savců s indikací na bázi aterosklerosy, diabetes, prevence diabetes, diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, hypertenze, ischemie myokardu, hyperglykémie, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, resistance vůči insulinu, bakteriální infekce, tkáňové ischemie, diabetické kardiomyopatie nebo inhibice nádorového růstu, jehož podstata spočívá v tom, že se připraví kompozice obsahující GPI a polymer zvyšující koncentraci a tato kompozice se poté podává savci.

15.07.03

Kompozice mohou být v nejrozličnějších formách, a to formách s počátečním uvolňováním i řízeným uvolňováním, přičemž do forem s řízeným uvolňováním spadají formy s odloženým uvolňováním i formy s prodlouženým uvolňováním. Kompozice mohou obsahovat směsi polymerů a dále také mohou obsahovat jiné polymery, které zlepšují koncentraci GPI ve vodě. Také mohou obsahovat jiné složky, které zlepšují stabilitu, smáčivost, rozpustnost, tabletovací nebo nebo zpracovatelské vlastnosti kompozice.

Každý z předmětů vynálezu má jednu či více následujících výhod. Kompozice zvyšují koncentraci GPI ve vodném roztoku ve srovnání s krystalickou formou GPI. Kompozice podle vynálezu také zlepšují relativní biodostupnost GPI. Kromě toho tyto kompozice umožňují použití ve vodě špatně rozpustných, hydrofobních GPI, aniž by zhoršovaly jejich vazebné vlastnosti.

Výše uvedené a jiné úkoly, znaky a výhody vynálezu lze snáze pochopit na základě následujícího podrobného popisu.

Předmětem vynálezu tedy jsou kompozice obsahující GPI a alespoň jeden polymer zvyšující koncentraci. Jak již bylo uvedeno výše, byla nalezena nová třída ve vodě špatně rozpustných, hydrofobních GPI, které se vážou k vazebnému místu s indolovou kapsou v enzymu GP. Má se za to, že důležitý podíl na vazbě GPI k tomuto místu má skupina indolového typu, která, relativně hydrofobní, se váže v hydrofobní kapse v enzymu GP. Při zkoumání aktivity GPI, vazebného mechanismu a struktury komplexu GPI/GP u řady sloučenin se zjistilo, že sloučeniny s dobrou GP inhibiční aktivitou na tomto vazebném místě s kapsou pro indol mají často řadu společných znaků: (1) přítomnost jedné či více skupin indolového typu ve struktuře; (2) extrémně nízkou

15.07.03

rozpustnost ve vodných roztocích (tj. méně než 1,0 mg/ml) při fyziologicky relevantním pH (například při kterékoliv hodnotě pH v rozmezí od 1 do 8), měřeno při asi 22°C; (3) relativně hydrofobní charakter; a (4) relativně nízkou biodostupnost při perorálním podání v krystalickém stavu.

Oproti jiným dosud známým GPI, GPI, které se vážou k vazebnému místu s kapsou pro indol, typicky vyžadují určitý druh modifikace či formulace, aby se zvýšila jejich rozpustnost, a tím se dosáhlo i lepší biodostupnosti. Vynálezci však zjistili, že řada obvyklých způsobů, kterých se používá pro zlepšení rozpustnosti, a tím i biodostupnosti, se projevila jako problematická. Jedním ze způsobů, kterých se obvykle používá pro zlepšení biodostupnosti léčiv, je vytvoření iontové formy léčiva, typicky zavedením ionizovatelné skupiny do jeho struktury, a zejména vytvoření vysoce rozpustné solné formy. Nejúčinnější GPI se skupinou indolového typu jsou však neutrální nebo neiontové a relativně hydrofobní.

Vynálezci zjistili, že příprava GPI se skupinou indolového typu ve formě kompozic obsahujících GPI a polymer zvyšující koncentraci, přednostně jako tuhé disperze GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci, zlepšuje vodnou koncentraci GPI, jakož i relativní biodostupnost, ale nezhoršuje vazebné charakteristiky GPI. Tyto kompozice, GPI, vhodné polymery a případné excipienty jsou podrobněji diskutovány dále.

Kompozice obsahující GPI a polymer zvyšující koncentraci

Užitečnost vynálezu se projeví v případě jakéhokoliv GPI s nízkou rozpustností nebo jakéhokoliv GPI, kterému by mohla prospět zlepšená biodostupnost. Kompozice podle vynálezu jsou směsi obsahující GPI a alespoň jeden

15.07.03

polymer zvyšující koncentraci. Tyto směsi jsou přednostně tuhými disperzemi, avšak pro některé GPI mohou být vhodnější prosté fyzikální směsi GPI a polymeru. GPI v čistém stavu mohou být krystalické nebo amorfní. V přednostním provedení je alespoň převážná část GPI v kompozici amorfní. Pod pojmem "amorfní" se jednoduše rozumí, že GPI je v nekystalickém stavu. Pod pojmem "převážná část" se v tomto textu rozumí, že alespoň 60 % GPI v kompozici je v amorfní formě, a nikoliv ve formě krystalické. Přednostně je GPI v kompozici v podstatě amorfní. Pod pojmem "v postatě amorfní" se rozumí, že množství GPI v krystalické formě nepřevyšuje 25 %. Výhodněji je GPI v kompozici téměř úplně amorfní, čímž se rozumí, že množství GPI v krystalické formě nepřevyšuje 10 %. Množství krystalického GPI je možno měřit rentgenovou práškovou difrakcí, skanovací elektronovou mikroskopií (SEM), diferenciální skanovací kalorimetrií (DSC) nebo jakýmkoliv jiným standardním kvantitativním měřením. Kompozice může obsahovat od asi 1 do asi 80 % hmotn. GPI, v závislosti na dávce GPI. Zvýšení koncentrace GPI ve vodě a relativní biodostupnosti se nejlépe dosahuje při nízkých koncentracích GPI v kompozici, typicky méně než asi 25 až 40 % hmotn. Vzhledem k praktickému omezení velikosti dávkovací formy se však často dává přednost vyšším koncentracím GPI v kompozici, které jsou rovněž dobře účinné.

V přednostním provedení tohoto vynálezu jsou GPI a polymer zvyšující koncentraci ve formě tuhé disperze GPI s nízkou rozpustností a polymeru. Přednostně je alespoň převážná část GPI v disperzi přítomna v amorfním, a nikoliv krystalickém, stavu. Amorfní GPI se může vyskytovat jako čistá fáze, jako tuhý roztok GPI homogenně distribuovaného v polymeru nebo kterákoliv kombinace těchto stavů a stavů, které se nacházejí mezi nimi.

Disperze je přednostně v podstatě homogenní, tzn. že amorfni GPI je co možná nejrovnoměrněji dispergován v polymeru. Pod pojmem "v podstatě homogenní" se rozumí, že množství GPI přítomného v relativně čistých amorfních oblastech v tuhé disperzi je relativně malé, řádově méně než 20 %, a přednostně méně než 10 % celkového množství GPI. Ačkoliv disperze mohou obsahovat určité oblasti bohaté na GPI, dává se přednost provedení, v němž má samotná disperze jedinou teplotu sklovitého přechodu (T_g), což ukazuje, že je disperze v podstatě homogenní. To kontrastuje s prostou fyzikální směsí částic čistého amorfniho GPI a částic čistého amorfniho polymeru, která obvykle vykazuje dvě různé teploty sklovitého přechodu, z nichž jedna přísluší GPI a druhá polymeru. Teplota T_g je charakteristickou teplotou, při níž sklovitá látka po postupném zahřívání prodělá relativně rychlou změnu (například během 10 až 100 sekund) fyzikální změnu ze sklovitého stavu na kaučukovitý stav. Disperze podle vynálezu, které jsou v podstatě homogenní, jsou oproti nehomogenním disperzím obvykle fyzikálně stabilnější a mají lepší vlastnosti co se týče zvyšování koncentrace, a tedy i zlepšenou biodostupnost.

Ačkoliv vynálezci zjistili, že disperze GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci vedou k dobrým výsledkům, u alespoň jednoho GPI se ukázalo, že kompozice na bázi fyzikální směsi amorfniho GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci také vede ke zlepšené koncentraci GPI ve vodě. Alespoň převážná část GPI v této směsi je amorfni. Kompozice může mít formu prosté suché fyzikální směsi, v níž jsou GPI a polymer zvyšující koncentraci smíseny v částicové formě, přičemž částice každé z těchto látek si, bez ohledu na velikost, zachovávají stejné individuální fyzikální vlastnosti, které vykazovaly v bulkové formě. Pro vzájemné smísení polymeru a GPI je možno použít jakéhokoliv obvyklého postupu fyzikálního mísení a granulace za sucha nebo za

16.07.03

vlhka. V tomto provedení vynálezu amorfni GPI a polymer zvyšující koncentraci není nutné přímo mísit, nýbrž mohou být oba přítomny v dávkovací formě. Například amorfni GPI může být ve formě tablety, perly nebo tobolky a polymer zvyšující koncentraci může tvořit obal, granulační látku nebo dokonce stěnu tobolky.

Za použití kompozice obsahujících GPI a polymer zvyšující koncentraci se při disolučních zkouškách in vitro dosahuje zvýšené koncentrace GPI. Zjistilo se, že zvýšená koncentrace léčiva při in vitro disolučních zkouškách v modelovém duodenálním roztoku na lačno ("Model Fasted Duodenal (MFD) solution") nebo fosforečnanovém pufrovaném solném roztoku (PBS) je dobrým indikátorem fungování in vivo a biodostupnosti. Vhodným PBS roztokem je vodný roztok obsahující 20mM fosforečnan sodný (Na_2HPO_4), 47mM fosforečnan draselný (KH_2PO_4), 87mM chlorid sodný (NaCl) a 0,2mM chlorid draselný (KCl), jehož pH bylo hydroxidem draselným upraveno na 6,5. Vhodným MFD roztokem je stejný roztok PBS, v němž je navíc přítomna 14,7mM sodná sůl taurocholové kyseliny a 2,8mM 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-fosfocolin. Konkrétně lze kompozici podle vynálezu podrobit disoluční zkoušce tak, že se přidá k MFD nebo PBS roztoku a rozpouštění se podporuje mícháním. V přednostním provedení kompozice podle vynálezu poskytuje maximální koncentraci léčiva (MDC), která je alespoň 1,25-násobkem rovnovážné koncentrace kontrolní kompozice, která obsahuje ekvivalentní množství GPI, ale neobsahuje polymer. Jinými slovy, pokud je rovnovážná koncentrace dosažená kontrolní kompozicí 100 $\mu\text{g/ml}$, potom se za použití kompozice podle vynálezu dosáhne MDC alespoň 125 $\mu\text{g/ml}$. Srovnávací kompozicí je obvykle nedispergovaný GPI samotný (například typicky krystalický GPI samotný ve své termodynamicky nejstabilnější krystalické formě, nebo v případě, že krystalická forma GPI není známa, může kontrolu představovat amorfni GPI samotný) nebo GPI

16.07.03

plus hmotnost inertního ředidla ekvivalentní hmotnosti polymeru ve zkoušené kompozici. Ve výhodnějším provedení je MDC inhibitoru GP dosažená kompozicí podle vynálezu alespoň dvojnásobná, a ještě výhodněji alespoň trojnásobná, vzhledem MDC dosažené kontrolní kompozicí.

Alternativně kompozice podle vynálezu poskytuje ve vodném aplikačním prostředí plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) pro jakýkoliv časový úsek alespoň devadesáti minut mezi dobou uvedení do aplikačního prostředí a dobou asi 270 minut po uvedení do aplikačního prostředí, která je alespoň 1,25-násobkem výsledku dosaženého s kontrolní kompozicí obsahující ekvivalentní množství nedispergovaného GPI.

Alternativně disperze podle vynálezu podaná perorálně člověku nebo jinému živočichu poskytuje AUC závislosti koncentrace GPI na čase v krvi po jakýkoliv časový úsek alespoň devadesáti minut mezi dobou podání a dobou asi 270 minut po podání, která je alespoň 1,25-násobkem výsledku dosaženého při podání kontrolní kompozice obsahující ekvivalentní množství nedispergovaného léčiva. Kompozice podle vynálezu je tedy možno hodnotit in vitro nebo in vivo, nebo oběma typy zkoušek.

Typickou zkoušku zvýšené koncentrace léčiva je možno provádět tak, že se (1) rozpustí dostatečné množství kontrolní kompozice, typicky GPI samotného, v in vitro zkouškovém médiu, typicky MFD nebo PBS roztoku, aby se dosáhlo rovnovážné koncentrace GPI; (2) rozpustí se dostatečné množství zkoušené kompozice (například GPI a polymeru) v ekvivalentním zkouškovém médiu tak, že pokud se rozpustí veškerý GPI, teoretická koncentrace GPI by měla překročit rovnovážnou koncentraci GPI faktorem alespoň 2; a (3) stanoví se, zda naměřená MDC dosažené zkoušenou kompozicí ve

zkouškovém médiu je alespoň 1,25-násobkem rovnovážné koncentrace kontrolní kompozice. Při provádění takového disolučního testu je použité množství zkoušené kompozice nebo kontrolní kompozice takové, aby pokud se rozpustí veškerý GPI, byla jeho koncentrace alespoň dvojnásobná až stonásobná než rozpustnost GPI. Koncentrace rozpuštěného GPI se typicky měří jako funkce času tak, že se odebírají vzorky zkušebního média a koncentrace GPI ve zkušebním médiu se vynese do grafu proti času. Tak je možno zjistit MDC. Částice GPI, které by byly příčinou chybných výsledků, se vyloučí tak, že se zkoušený roztok přefiltruje nebo centrifuguje. Za "rozpuštěný GPI" se typicky považuje látka, která buď prošla 0,45 μ m injekčním filtrem nebo, alternativně, látka, která zůstane v supernatantu po centrifugaci. Filtraci je možno provádět za použití 13mm, 0,45 μ m polyvinylidendifluoridového injekčního filtru dodávaného firmou Scientific Resources pod ochrannou známkou TITAN^(R). Centrifugace se typicky provádí v polypropylenové mikrocetrifugační zkumavce při 13 000 G po dobu 60 sekund. Dobrých výsledků lze dosáhnout i za použití jiných podobných filtračních nebo centrifugačních postupů. Například za použití jiných typů mikrofiltrů je možno získat hodnoty, které jsou o něco vyšší nebo nižší (± 10 až 40 %) než hodnoty získané na konkrétním filtru uvedeném výše. Tento rozdíl však stále ještě umožňuje identifikovat přednostní disperze. Rozsah této definice pojmu "rozpuštěný GPI" nezahrnuje pouze monomerní solvované molekuly GPI, ale také řadu různých entit, jako kombinované systémy polymer/GPI, které mají submikrometrové rozměry, jako jsou agregáty GPI, agregáty směsí polymeru a GPI, micely, polymerní micely, koloidní částice nebo nanokrystaly, komplexy polymer/GPI a jiné takové entity obsahující GPI, které jsou přítomny ve filtrátu nebo supernatantu při konkrétním disolučním testu.

Relativní biodostupnost GPI v disperzích podle vynálezu je možno zkoušet in vivo na zvířatech nebo lidech za použití postupů, jimiž se taková stanovení obvykle provádějí. Zkoušky in vivo, jako křížové studie, lze použít pro zjištění, zda kompozice GPI a polymeru poskytuje zvýšenou relativní biodostupnost ve srovnání s kontrolní kompozicí, která obsahuje GPI, ale neobsahuje polymer. Při in vivo křížové studii se zkoušená kompozice obsahující GPI a polymer podá polovině skupiny zkoušených subjektů a po vhodném eliminačním období (například po jednom týdnu) se stejným subjektům podá kontrolní kompozice, která obsahuje ekvivalentní množství GPI jako zkoušená kompozice. Druhé polovině skupiny se podá nejprve kontrolní kompozice a poté zkoušená kompozice. Relativní biodostupnost se měří jako koncentrace v krvi (séru nebo plasmě) v závislosti na čase, plocha pod koncentrační křivkou (AUC) stanovená pro zkouškovou skupinu se dělí AUC kontrolní kompozice. Přednostně se tento poměr zkoušená kompozice/kontrolní kompozice stanoví pro každý subjekt a hodnoty zjištěné u všech subjektů se zprůměrují. Stanovení AUC in vivo je možno provést tak, že se koncentrace léčiva v séru nebo plasmě vynese na osu y proti času, vnesenému na ose x. Obvykle hodnoty pro AUC představují řadu hodnot získaných od všech subjektů v populaci zkoušených pacientů zprůměrovanou na celou zkoušenou populaci. V přednostním provedení vynálezu relativní biodostupnost zkoušené kompozice je alespoň 1,25 vzhledem ke kontrolní kompozici, která obsahuje GPI, ale neobsahuje polymer, tj. že AUC dosažená zkoušenou kompozicí je alespoň 1,25-násobkem AUC dosažené kontrolní kompozicí. V ještě výhodnějším provedení vynálezu je relativní biodostupnost zkoušené kompozice alespoň 2,0 vzhledem ke kontrolní kompozici, která obsahuje GPI, ale neobsahuje polymer. Stanovení AUC je dobře známým postupem, který je popsán například v publikaci Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics, ACS Monograph 185 (1986).

Inhibitory glykogen fosforylasy

Vynález je užitečný pro inhibitory glykogen fosforylasy, jejichž rozpustnost ve vodě je tak nízká, že je žádoucí ji zvýšit. Vynález tedy nachází použití ve všech případech, kdy je žádoucí zvýšit koncentraci GPI v aplikačním prostředí. Pod pojmem "nízká rozpustnost" se rozumí, že GPI je v podstatě nerozpustný ve vodě (tj. že GPI je vykazuje minimální rozpustnost ve vodě při jakémkoliv fyziologickém pH, například pH 1 až 8) a při asi 22° méně než 0,01 mg/ml), nebo je špatně rozpustný ve vodě (tj. že vykazuje rozpustnost ve vodě až asi 1 mg/ml). (Rozpustnost, na kterou jsou uvedeny odkazy v tomto textu nebo patentových nárocích, byla stanovena při 22°C, pokud není uvedeno jinak.). Užitečnost tohoto vynálezu se zvyšuje s klesající rozpustností GPI. Přednostně je tedy rozpustnost GPI méně než 0,5 mg/ml, výhodněji 0,1 mg/ml. Obecně lze říci, že GPI má poměr dávka : rozpustnost ve vodě vyšší než asi 10 ml, kde rozpustnost (mg/ml) je minimální hodnota zjištěná v jakémkoliv fyziologicky relevantním vodném roztoku (například jehož pH je od 1 do 8), včetně USP pufrů napodobujících žaludeční a intestinální prostředí, a dávka je v mg. Jak již bylo uvedeno výše, užitečnost kompozic podle vynálezu roste s klesající rozpustností GPI a zvyšující se dávkou. Kompozicím se tedy dává přednost s rostoucím poměrem dávka : rozpustnost; dává se jim totiž přednost při poměru dávka : rozpustnost větším než 100 ml, a větší přednost při poměru dávka : rozpustnost vyšším než 400 ml.

Přednostě se GPI váže k enzymu GP ve vazebném místě s kapsou pro indol. Pod pojmem "váže" se v tomto textu a patentových nárocích rozumí, že část GPI se váže k enzymu GP takovým způsobem, že část GPI je ve van der Waalsově nebo vodíkovém vazebném kontaktu s částí nebo všemi částmi určitých zbytků vazebného místa. V přednostním provedení se

16.07.03

GPI váže k enzymu GP s částí nebo všemi částmi následujících zbytků GP:

rodičovská sekundární struktura	zbytek číslo
	13-23
šroubovice $\alpha 1$	24-37
otočka	38-39, 43, 46-47
šroubovice $\alpha 2$	48-66, 69-70, 73-74, 76-78
	79-80
řetězec $\beta 1$	81-86
	87-88
řetězec $\beta 2$	89-92
	93
šroubovice $\alpha 3$	94-102
	103
šroubovice $\alpha 4$	104-115
	116-117
šroubovice $\alpha 5$	118-124
	125-128
řetězec $\beta 3$	129-131
	132-133
šroubovice $\alpha 6$	134-150
	151-152
řetězec $\beta 4$	153-160
	161
řetězec $\beta 4b$	162-163
	164-166
řetězec $\beta 5$	167-171
	172-173
řetězec $\beta 6$	174-178
	179-190
řetězec $\beta 7$	191-192
	194, 197

řetězec $\beta 8$	198-209
	210-211
řetězec $\beta 9$	212-216
řetězec $\beta 10$	219-226, 228-232
	233-236
řetězec $\beta 11$	237-239, 241, 243-247
	248-260
šroubovice $\alpha 7$	261-276
řetězec $\beta 11b$	277-281
reversní otočka	282-289
šroubovice $\alpha 8$	290-304.

GPI se výhodněji váže s jedním nebo více z následujících zbytků GP v jedné nebo obou podjednotkách:

rodičovská sekundární struktura	zbytek číslo
	13-23
šroubovice $\alpha 1$	24-37
otočka	38-39, 43, 46-47
šroubovice $\alpha 2$	48-66, 69-70, 73-74, 76-78
	79-80
řetězec $\beta 2$	91-92
	93
šroubovice $\alpha 3$	94-102
	103
šroubovice $\alpha 4$	104-115
	116-117
šroubovice $\alpha 5$	118-124
	125-128
řetězec $\beta 3$	129-130
řetězec $\beta 4$	159-160
	161
řetězec $\beta 4b$	162-163

15.07.03

	164-166
řetězec $\beta 5$	167-168
řetězec $\beta 6$	178
	179-190
řetězec $\beta 7$	191-192
	194, 197
řetězec $\beta 9$	198-200
řetězec $\beta 10$	220-226
	228-232
	233-236
řetězec $\beta 11$	237-239, 241, 243-247
	248-260
šroubovice $\alpha 7$	261-276
řetězec $\beta 11b$	277-280.

Ještě výhodněji se GPI váže s jedním nebo více z následujících zbytků GP v jedné nebo obou podjednotkách:

zbytek číslo

33-39
49-66
94
98
102
125-126
160
162
182-192
197
224-226
228-231
238-239
241
245
247.

Nejvýhodněji se GPI váže s jedním nebo více z následujících zbytků GP v jedné nebo obou podjednotkách:

zbytek číslo

33-39

53

57

60

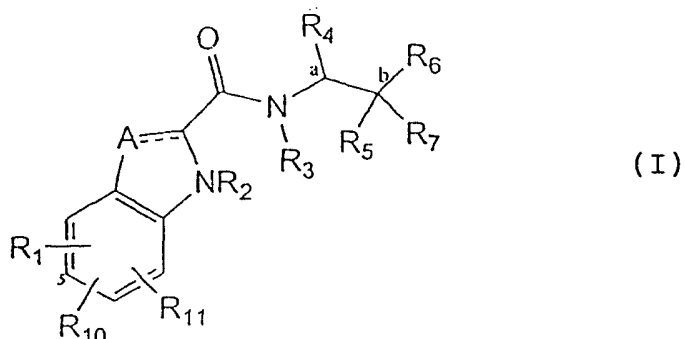
63-64

184-192

226

229.

Má se za to, že určité sloučeniny jsou schopny vazby ve vazebném místě s kapsou pro indol. Přednostními GPI podle vynálezu jsou tedy GPI, které jsou schopny vazby v tomto místě. Jeden takový soubor tvoří sloučeniny obecného vzorce I



kde

prerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A představuje skupinu obecného vzorce $-C(H)=$, $-C(alkyl)=$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(halogen)=$ nebo $-N=$, když prerušovaná čára představuje vazbu; nebo A představuje methylenskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-CH(alkyl)-$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, když prerušovaná čára nepředstavuje vazbu;

- R_1 , R_{10} a R_{11} představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, 4-, 6- nebo 7-nitroskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethylskupinu, difluormethylskupinu nebo trifluormethylskupinu;
- R_2 představuje atom vodíku;
- R_3 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;
- R_4 představuje methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylhydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thien-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fur-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kruh obsažený v R_4 je substituován na uhlíku jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxy skupinu, aminoskupinu a kyanoskupinu; nebo
- R_4 představuje pyrid-2-, -3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thiazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, imidazol-1-, -2-, -4- nebo -5-yl-

alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrol-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, oxazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isoxazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isothiazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridazin-3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrimidin-2-, -4-, -5- nebo -6-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazin-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1,3,5-triazin-2-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž heterocyklický kruh obsažený ve zbytku R_4 je popřípadě substituován na uhlíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu a hydroxyskupinu;

R_5 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, atom fluoru, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových a 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí, karboxyalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylalkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkoxylové části, benzyloxykarbonylalkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbo-

nyloxyskupinu, přičemž tato karbonyloxyskupina je prostřednictvím vazby uhlík-uhlík připojena k fenyllovému, thiazolylovému, imidazolylovému, 1H-indolylovému, furylovému, pyrrolylovému, oxazolylovému, pyrazolylovému, isoxazolylovému, isothiazolylovému, pyridazinylovému, pyrimidinylovému, pyrazinylovému nebo 1,3,5-triazinylovému kruhu a přičemž kruh obsažený ve zbytku R_5 je popřípadě substituován na atomu uhlíku jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu a trifluormethylskupinu;

- R_7 představuje atom vodíku, atom fluoru nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku; nebo
- R_5 a R_7 dohromady popřípadě představují oxoskupinu;
- R_6 představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo skupinu vzorce $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$, kde
- R_8 představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; a
- R_9 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, methylen-perfluorovanou alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu, pyridylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylsku-

pinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu nebo 1,3,5-triazinylskupinu, přičemž kruh obsažený v R_9 je připojen prostřednictvím vazby uhlík-dusík; nebo

R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; nebo

R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fenylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, pyridylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu a 1,3,5-triazinylskupinu,

přičemž nearomatický kruh obsahující atom dusíku, který je součástí R_9 , je popřípadě na atomu dusíku substituován jednou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinou, benzoylskupinou nebo alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a přičemž dále kruh obsažený v R_9 je popřípadě na atomu uhlíku substituován

jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu a mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, s tou podmínkou, že nezahrnuje kvaternizovaný atom dusíku a žádnou vazbu dusík-kyslík, dusík- dusík nebo dusík-halogen;

R₁₂ představuje piperazin-1-ylskupinu, 4-alkylpiperazin-1-ylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-formylpiperazin-1-ylskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, 1-oxothiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxothiomorfolinoskupinu, thiazolidin-3-ylskupinu, 1-oxothiazolidin-3-ylskupinu, 1,1-dioxothiazolidin-3-ylskupinu, 2-alkoxykarbonylpyrrolidin-1-ylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxazolidin-3-ylskupinu nebo 2(R)-hydroxymethylpyrrolidin-1-ylskupinu; nebo

R₁₂ představuje 3- a/nebo 4-mono- nebo -disubstituovanou oxazetidín-2-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou oxazolidín-3-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou thiazolidín-3-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou 1-oxothiazolidín-3-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou 1,1-dioxothiazolidín-3-ylskupinu, 3- a/nebo 4-mono- nebo -disubstituovanou pyrrolidin-1-ylskupinu, 3-, 4- a/nebo 5-mono-, -di- nebo -trisubstituovanou piperidin-1-ylskupinu, 3-, 4- a/nebo 5-mono-, -di- nebo -trisubstituovanou piperazin-1-ylskupinu, 3-substituovanou azetidín-1-ylskupinu, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou 1,2-oxazinan-2-ylskupinu, 3- a/nebo 4-mono- nebo -disubstituovanou

pyrazolidin-1-ylskupinu, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou isoxazolidin-2-ylskupinu, 4- a/nebo 5-mono- a/nebo -disubstituovanou isothiazolidin-2-ylskupinu, přičemž každý ze substituentů je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-N- s di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, formylskupinu, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, karboxyskupinu, karbamoylskupinu, mono- N- a di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkoxyiminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxymethoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

přičemž

pokud R_4 představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu nebo n-propylskupinu, potom R_5 představuje hydroxyskupinu;

přičemž

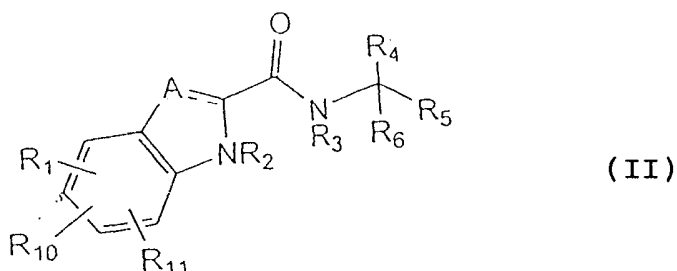
pokud R_5 a R_7 představují atomy vodíku, potom R_4 nepředstavuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a R_6 představuje skupinu $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$ nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

18.07.03

Sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány ve zveřejněné PCT přihlášce WO 96/39385, která je citována náhradou za přenesení celého jejího obsahu do tohoto textu.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu má GPI strukturu odpovídající obecnému vzorci II, což je další třída sloučenin, které jsou schopné vazby k vazebnému místu s kapsou pro indol. Do těchto sloučenin tedy spadají sloučeniny obecného vzorce II



kde

prerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A představuje skupinu obecného vzorce $-C(H)=$, $-C(alkyl)=$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(halogen)=$ nebo $-N=$, když prerušovaná čára představuje vazbu; nebo A představuje methylenskupinu nebo skupinu obecného vzorce $-CH(alkyl)-$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, když prerušovaná čára nepředstavuje vazbu;

R_1 , R_{10} a R_{11} představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, 4-, 6- nebo 7-nitroskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethylskupinu, difluormethylskupinu nebo trifluormethylskupinu;

R_2 představuje atom vodíku;

- R_3 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;
- R_4 představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylhydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thien-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fur-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kruh obsažený v R_4 je substituován na uhlíku jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxy skupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu a 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylskupinu; nebo
- R_4 představuje pyrid-2-, -3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thiazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, imidazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrol-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, oxazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isoxazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isothiazol-3-, -4- nebo -5-ylalkyl-

skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridazin-3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrimidin-2-, -4-, -5- nebo -6-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazin-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1,3,5-triazin-2-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo indol-2-alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž heterocyklický kruh obsažený ve zbytku R_4 je popřípadě substituován na uhlíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, hydroxyskupinu a kyanoskupinu; nebo

R_4 představuje skupinu R_{15} -karbonyloxymethyl, kde R_{15} představuje fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, 1H-indolylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, oxazolylskupinu, pyrazolylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyridylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu nebo 1,3,5-triazinylskupinu, přičemž výše uvedené kruhy obsažené ve skupině R_{15} jsou popřípadě substituovány na uhlíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, aminoskupinu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylskupinu;

R_5 představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxymethylskupinu nebo hydroxyethylskupinu;

- R_6 představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části; benzyloxykarbonylskupinu nebo skupinu vzorce $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$, kde
- R_8 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku; a
- R_9 představuje atom vodíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkenylskupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkoxyskupinu se 3 až 7 v cykloalkylové a 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkyloxyskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, methylen-perfluorovanou alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo heterocyklickou skupinu, zvolenou ze souboru zahrnujícího pyridylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranskupinu, pyridinyl, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu, 1,3,5-triazinylskupinu, benzothiazolylskupinu, benzoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, thiochromanylskupinu a tetrahydrobenzothiazolylskupinu, přičemž tato heterocyklická skupina je připojena prostřednictvím vazby uhlík-dusík; nebo

R₉ představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, z nichž každá je popřípadě substituována jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího cykloalken-1-ylskupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylyskupinu, thienylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, 1-oxo-thiomorfolinylskupinu, 1,1-dioxothiomorfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu, 1,3,5-triazinylskupinu nebo indolylskupinu a každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxy skupin s 1 až 8 atomy uhlíku je popřípadě přídavně substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kyanoskupinu, karboxyskupinu a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části;

a přičemž každý z kruhů v R₉ je na uhlíku popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- a di-N,N-alkylaminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

v každé z alkylových částí, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, formylskupinu nebo trifluormethylskupinu a každý z kruhů v R₉ je popřípadě přidavně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a atom halogen;

s tou podmínkou, že v žádném z heterocyklů v R₉ není obsažen kvaternizovaný atom dusíku;

R₁₂ představuje morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, 1-oxothiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxothiomorfolinoskupinu, thiazolidin-3-ylskupinu, 1-oxothiazolidin-3-ylskupinu, 1,1-dioxothiazolidin-3-ylskupinu, pyrrolidin-1-ylskupinu, piperidin-1-ylskupinu, piperazin-1-ylskupinu, piperazin-4-ylskupinu, azetidin-1-ylskupinu, 1,2-oxazinan-2-ylskupinu, pyrazolidin-1-ylskupinu, isoxazolidin-2-ylskupinu, isothiazolidin-2-ylskupinu, 1,2-oxazetidin-2-ylskupinu, oxazolidin-3-ylskupinu, 3,4-dihydroiso-chinolin-2-ylskupinu, 1,3-dihydroisoindol-2-ylskupinu, 3,4-dihydro-2H-chinol-1-ylskupinu, 2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-ylskupinu, 2,3-dihydrobenzo[1,4]thiazin-4-ylskupinu, 3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-ylskupinu, 3,4-dihydrobenzo[c]-[1,2]oxazin-1-ylskupinu, 1,4-dihydrobenzo[d]-[1,2]oxazin-3-ylskupinu, 3,4-dihydrobenzo[e]-[1,2]oxazin-2-ylskupinu, 3H-benzo[d]isoxazol-

2-ylskupinu, 3H-benzo[c]isoxazol-1-yl nebo
azepan-1-ylskupinu;

kde každý kruh v R_{12} je popřípadě substituován
jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle
zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu,
alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinu
s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, aminosku-
pinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až
5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, formyl-
skupinu, karboxyskupinu, karbamoylskupinu, mono-N-
a di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 5 atomy
uhlíku v každé z alkylových částí, alkoxyalkoxy-
skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 3
atomy uhlíku ve druhé z alkoxylových částí,
alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku
v alkoxylové části, benzyloxykarbonylskupinu,
alkoxykarbonylalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku
v alkoxylové a 1 až 5 atomy uhlíku alkylové části,
alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
v alkoxylové části, karboxyalkylskupinu s 1 až
5 atomy uhlíku v alkylové části, karbamoylalkyl-
skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části,
mono-N- a di-N,N-alkylkarbamoylalkylskupinu s 1 až
5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, hydro-
xyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyalkyl-
skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až
4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoalkylskupinu
s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- a di-N,N-alkyl-
aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
z alkylových částí, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu
a alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž
ne více než dva substituenty jsou zvoleny ze souboru
zahrnujícího oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu
a alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a oxo-

skupina, hydroxyiminoskupinu nebo alkoxyiminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku je připojena k nearomatickému atomu uhlíku; a kde každý z kruhů v R_{12} je popřípadě přídatně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a atom halogenu;

s tou podmínkou, že když R_6 představuje alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo benzyl-oxykarbonylskupinu, potom R_1 představuje skupinu 5-halogen, 5-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 5-kyano a R_4 představuje (fenyl)(hydroxy)alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, (fenyl)(alkoxy)alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxymethylskupinu nebo Ar-alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, kde Ar představuje thien-2- nebo -3-ylskupinu, fur-2- nebo -3-ylskupinu nebo fenylskupinu, přičemž uvedený zbytek Ar je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atomy halogenu; s tím, že když R_4 představuje benzylskupinu a R_5 představuje methylskupinu, potom R_{12} nepředstavuje 4-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, nebo když R_4 představuje benzylskupinu a R_5 představuje methylskupinu, potom R_6 nepředstavuje skupinu vzorce $C(O)N(CH_3)_2$;

s tou podmínkou, že když R_1 a R_{10} a R_{11} představují atomy vodíku, potom R_4 nepředstavuje imidazol-4-ylmethylskupinu, 2-fenylethylskupinu nebo 2-hydroxy-2-fenylethylskupinu;

s tou podmínkou, že když oba z R_8 a R_9 představují n-pentyskupiny, potom R_1 představuje 5-chlor, 5-brom, 5-kyano, 5-alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, 5-alkoxy s 1 až 5 atomy uhlíku nebo trifluormethylskupinu;

s tou podmínkou, že když R_{12} představuje 3,4-dihydroiso-chinol-2-ylskupinu, potom tato 3,4-dihydroisochinol-2-yl-skupina není substituována karboxyalkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;

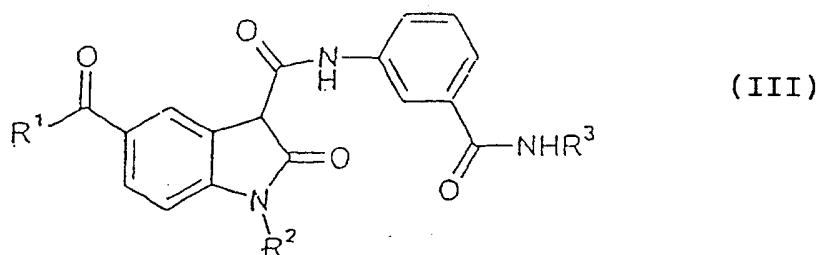
s tou podmínkou, že když R_8 představuje atom vodíku a R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, potom R_9 není na atomu uhlíku, který je připojen k atomu dusíku skupiny NHR_9 , substitutován karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části; a

s tou podmínkou, že když R_6 představuje karboxyskupinu a každý z R_1 , R_{10} , R_{11} a R_5 představuje atom vodíku, potom R_4 nepředstavuje benzylskupinu, atom vodíku, (fenyl)(hydroxy)-methylskupinu, methylskupinu, ethylskupinu nebo n-propylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a proléčiva.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou popsány ve zveřejněné PCT přihlášce WO 96/39384, která je citována náhradou za přenesení jejího obsahu do tohoto textu.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu má GPI strukturu odpovídající obecnému vzorci III, což je další třída sloučenin, o kterých se předpokládá, že jsou schopné vazby k vazebnému místu s kapsou pro indol. Do těchto sloučenin tedy spadají sloučeniny obecného vzorce III



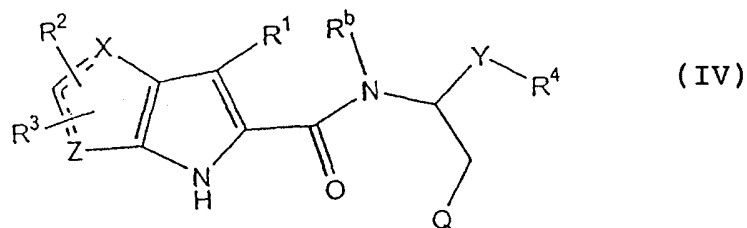
kde

- R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou až třemi alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogeny;
- R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a
- R^3 představuje cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku; fenylskupinu; fenylskupinu substituovanou v poloze para alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, hydroxyalkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylskupinou; fenylskupinu substituovanou v poloze meta fluorem; nebo fenylskupinu substituovanou v poloze ortho fluorem;

proléčiva těchto sloučenin a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin nebo proléčiv.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou podrobněji popsány v US patentu 5 998 463 stejného majitele. Tento patent je citován náhradou za přenesení jeho obsahu do tohoto textu.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu má GPI strukturu odpovídající obecnému vzorci IV, což je další třída sloučenin, o kterých se předpokládá, že jsou schopné vazby k vazebnému místu s kapsou pro indol. Do těchto sloučenin tedy spadají sloučeniny obecného vzorce IV



kde

Q představuje arylskupinu, substituovanou arylskupinu, heteroarylskupinu nebo substituovanou heteroarylskupinu;

Z a X představuje každý nezávisle (C, CH nebo CH₂), N, O nebo S;

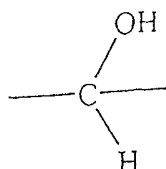
X¹ představuje NR^a, -CH₂-, O nebo S;

každá přerušovaná čára nezávisle představuje vazbu nebo chybí, přičemž obě přerušované čáry současně nepředstavují vazbu;

R¹ představuje vodík, halogen, skupinu -O-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -S-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -CF₃, -NH₂, -NH-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -N(alkyl)₂ s 1 až 8 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, -alkenyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo -alkynyl se 2 až 8 atomy uhlíku;

R^a a R^b představuje každý nezávisle vodík nebo -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku;

Y představuje skupinu vzorce

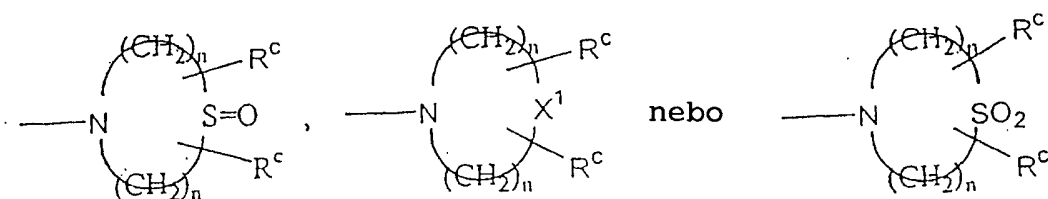


nebo chybí;

R^2 a R^3 představuje každý nezávisle vodík, halogen, -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -CN, $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, -O-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -S-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-N(alkyl)_2$ s 1 až 8 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, -alkenyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo -alkynyl se 2 až 8 atomy uhlíku, nebo R^2 a R^3 dohromady s atomy na kruhu, k nimž jsou připojeny, tvoří pěti- nebo šestičlenný kruh obsahující 0 až 3 heteroatomy a 0 až 2 dvojné vazby;

R^4 představuje skupinu $-C(=O)-A$;

A představuje skupinu $-NR^dR^d$, $NR^aCH_2CH_2OR^a$,



R^d nezávisle při každém svém výskytu představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, arylskupinu, substituovanou arylskupinu, heteroarylskupinu nebo substituovanou heteroarylskupinu;

R^c nezávisle při každém svém výskytu představuje vodík, $-C(=O)OR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$ nebo $-NR^aR^a$; a

n představuje nezávisle číslo 1 až 3;

jejich stereoisomery, farmaceuticky vhodné soli a proléčiva a farmaceuticky vhodné soli proléčiv těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce IV jsou popsány v předběžné US patentové přihlášce č. 60/157 148, podané 30. září 1999, stejného přihlašovatele. Tato přihláška je citována náhradou za přenesení jejího obsahu do tohoto textu.

Ve zvláště přednostním provedení je GPI zvolen ze souboru sestávajícího z následujících sloučenin obecného vzorce I:

[(1S)-((R)-hydroxydimethylkarbamoylmethyl)-2-fenylethyl]-amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-((R)-hydroxymethoxymethylkarbamoylmethyl)-2-fenylethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4R)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny a

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

V jiném zvláště přednostním provedení je GPI zvolen ze souboru sestávajícího z následujících sloučenin obecného vzorce II:

15.07.03

[2-((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(1,1-dioxothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-
-indol-2-karboxylové kyseliny, a

[2-(1-oxothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-
-indol-2-karboxylové kyseliny.

V jiném zvláště přednostním provedení je GPI zvolen
ze souboru sestávajícího z následujících sloučenin obecného
vzorce III:

5-acetyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-N-[3-[(fenylamino)karbo-
nyl]fenyl]-1H-indol-3-karboxamidu,

5-acetyl-N-[3-[(cyklohexylamino)karbonyl]fenyl]-1-ethyl-2,3-
-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-karboxamidu a

5-acetyl-N-[3-[[4-bromfenyl)amino]karbonyl]fenyl]-2,3-di-
hydroxy-1-methyl-2-oxo-1H-indol-3-karboxamidu.

V jiném zvláště přednostním provedení je GPI zvolen ze souboru sestávajícího z následujících sloučenin obecného vzorce IV:

[(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-
amidu 2-chlor-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxylové kyseliny
a

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-
-3-oxopropyl]amidu 2-chlor-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxy-
lové kyseliny.

Polymery zvyšující koncentraci

Polymery zvyšující koncentraci vhodné pro použití v kompozicích podle vynálezu by měly být inertní, tzn. že by neměly nežádoucím způsobem chemicky reagovat s GPI, měly by být farmaceuticky vhodné a alespoň do určité míry rozpustné ve vodných roztocích při fyziologicky relevantním pH (například pH 1 až 8). Polymer by měl být neutrální nebo ionizovatelný a jeho rozpustnost ve vodě by měla být alespoň 0,1 mg/ml při pH, které je alespoň částečné vzhledem k rozmezí 1 až 8. Polymerem je polymer zvyšující koncentraci, což znamená, že splňuje alespoň jednu z následujících podmínek, výhodněji obě tyto podmínky. První podmínkou je, že polymer zvyšující koncentraci zvyšuje MDC GPI v aplikačním prostředí vzhledem ke kontrolní kompozici, která obsahuje ekvivalentní množství GPI, ale nikoliv polymer, tzn. že po uvedení kompozice do aplikačního prostředí polymer zvýší koncentraci GPI ve vodě oproti kontrolní kompozici. Přednostně polymer zvyšuje MDC GPI ve vodném roztoku alespoň 1,25-násobně oproti kontrolní kompozici, výhodněji alespoň dvojnásobně a nejvýhodněji alespoň trojnásobně. Druhou podmínkou je, že polymer zvyšující koncentraci zvyšuje AUC GPI v aplikačním prostředí ve srovnání s kontrolní kompozicí, která obsahuje

GPI, ale nikoliv polymer. To znamená, že kompozice obsahující GPI a polymer zvyšující koncentraci vykazuje v aplikačním prostředí plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase (AUC) pro jakýkoliv časový úsek alespoň devadesáti minut mezi dobou uvedení do aplikačního prostředí a dobou asi 270 minut po uvedení do aplikačního prostředí, která je alespoň 1,25-násobkem AUC kontrolní kompozice, která obsahuje ekvivalentní množství nedispergovaného GPI, ale nikoliv polymer.

Polymery zvyšující koncentraci vhodné pro použití podle vynálezu mohou být celulóзовé nebo necelulóзовé. Polymery mohou být ve vodném roztoku neutrální nebo ionizovatelné. Z těchto polymerů se dává přednost ionizovatelným polymerům a celulóзовým polymerům, a ještě větší přednost ionizovatelným celulóзовým polymerům.

Do přednostní třídy polymerů spadají polymery, které mají "amfifilní" charakter, což znamená, že polymer má hydrofobní a hydrofilní části. Jako hydrofobní skupiny je možno uvést alifatické nebo aromatické uhlovodíkové skupiny. Jako hydrofilní skupiny lze uvést ionizovatelné nebo neionizovatelné skupiny, které mohou tvořit vodíkové vazby, jako jsou skupiny hydroxylů, karboxylových kyselin, esterů, aminů nebo amidů.

Amfifilním a/nebo ionizovatelným polymerům se dává přednost, jelikož se má za to, že takové polymery mají sklon tvořit relativní silné interakce s GPI a mohou podporovat tvorbu různých typů kombinovaných systémů polymer/GPI v aplikačním prostředí, jak již bylo uvedeno výše. Kromě toho odpuzování stejných nábojů ionizovatelných skupin takových polymerů může sloužit pro omezení velikosti kombinovaných systémů polymer/léčivo na nanometrové nebo submikrometrové měřítko. Například, aniž bychom se chtěli vázat na nějakou

konkrétní teorii, takové kombinované systémy polymer/léčivo mohou obsahovat hydrofobní shluky GPI obklopené polymerem, jehož hydrofobní oblasti jsou orientovány dovnitř směrem ke GPI a hydrofilní oblasti polymeru jsou orientovány směrem ven do vodného prostředí. Alternativně, v závislosti na konkrétním chemické povaze GPI, se ionizované funkční skupiny polymeru mohou asociovat, například prostřednictvím párování iontů nebo vodíkových vazeb, s iontovými nebo polárními skupinami GPI. V případě ionizovatelných polymerů hydrofilní oblasti polymeru obsahují ionizované funkční skupiny. Takové kombinované systémy polymer/léčivo v roztoku mohou úspěšně napodobovat nabitě polymerní struktury typu micel. V každém případě bez ohledu na mechanismus působení vynálezci zjistili, že takové amfifilní polymery, zejména ionizovatelné celulózoové polymery, zlepšují MDC a/nebo AUC GPI ve vodném roztoku ve srovnání s kontrolními kompozicemi, které takové polymery neobsahují.

Takové amfifilní polymery překvapivě mohou značně zvýšit maximální koncentraci GPI, které se dosáhne podáním amorfnní formy GPI do aplikačního prostředí. Kromě toho takové amfifilní polymery interagují s GPI, čímž zabráňují vysrážení nebo vykrystalování GPI z roztoku, přestože je jeho koncentrace podstatně vyšší než rovnovážná. Zejména v případě, že jsou přednostními kompozicemi tuhé amorfnní disperze GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci, dosáhne se výrazného zvýšení koncentrace léčiva zvláště pokud jsou disperze v podstatě homogenní. Maximální koncentrace léčiva může být dvojnásobkem, a často až desetinásobkem rovnovážné koncentrace krystalického GPI. Takové zvýšení koncentrací GPI dále vede k podstatnému zvýšení relativní biologické dostupnosti GPI.

Jednu třídu polymerů, které jsou vhodné pro použití podle tohoto vynálezu, tvoří neutrální necelulosové

polymery. Jako příklady takových polymerů lze uvést: vinylové polymery a kopolymery s hydroxylovými, alkylacetylovými a cyklickými amidovými substituenty; polyvinylalkoholy, v nichž je alespoň část opakujících se jednotek v nehydrolyzované (vinylacetátové) formě; kopolymery polyvinylalkoholu a polyvinylacetátu; polyvinylpyrrolidon a kopolymery polyethylenu a polyvinylalkoholu.

Jinou třídu polymerů vhodných pro použití podle vynálezu tvoří ionizovatelné necelulosové polymery. Jako příklady těchto polymerů je možno uvést: vinylové polymery funkcionalizované karboxylovými kyselinami, jako polymethakryláty funkcionalizované karboxylovými kyselinami a polyakryláty funkcionalizované karboxylovými kyselinami, jako je Eudragit^(R) vyráběný firmou Rohm Tech Inc., Malden, Masasachusetts; polyakryláty a polymethakryláty funkcionalizované aminy; proteiny; a škroby funkcionalizované karboxylovými kyselinami, jako škrobový glykolát.

Amfifilními necelulosovými polymery jsou kopolymery relativně hydrofilního a relativně hydrofobního monomeru. Jako jejich příklady lze uvést akrylátové a methakrylátové kopolymery, jako jsou Eudragity, což jsou kopolymery methakrylátů a akrylátů.

Do přednostní třídy polymerů spadají ionizovatelné a neutrální celulosové polymery s alespoň jedním esterově a/nebo etherově vázaným substituentem, přičemž stupeň substituce polymeru je alespoň 0,1 na každý substituent. Je třeba poznamenat, že ve zde používaném názvosloví polymerů jsou etherově vázané substituenty uvedeny před označením "celulosa" jako zbytek připojený k etherové skupině; například "ethylbenzoová kyselina celulosa" obsahuje zbytky ethoxybenzoové kyseliny. Podobně substituenty v podobě esterů se uvádějí za označením "celulosa" jako karboxyláty;

například "celulosa ftalát" obsahuje z každého ftalátového zbytku jednu karboxylovou skupinu esterově vázanou k polymeru, přičemž zbývající karboxylová skupina je nezreagována.

Také je třeba chápat, že označení polymeru, jako je "celulosa acetát ftalát" (CAP) se vztahuje ke kterémukoliv členu ze skupiny celulosových polymerů, který obsahuje acetátové a ftalátové skupiny připojené esterovými vazbami k podstatné části hydroxylových skupin celulosového polymeru. Stupeň substituce každým substituentem leží obvykle v rozmezí od 0,1 do 2,9, za předpokladu, že jsou splněna zbývající kritéria polymeru. "Stupeň substituce" se vztahuje k průměrnému podílu substituovaných hydroxyskupin, který je vztažen na tři hydroxylové skupiny obsažené v opakující se sacharidové jednotce celulosového řetězce. Tak například jsou-li všechny hydroxylové skupiny v celulosovém řetězci substituovány ftalátem, je stupeň ftalátové substituce roven 3. Do každého typu skupin těchto polymerů rovněž spadají celulosové polymery obsahující přídavné substituenty zavedené v poměrně malém množství, které v podstatě nemění vlastnosti polymeru.

Amfifilní celulosové produkty je možno připravovat substitucí celulosy na kterémkoliv nebo všech třech hydroxylových substituentech přítomných v každé opakující se jednotce sacharidu alespoň jedním relativně hydrofobním substituentem. Jako hydrofobní substituenty přicházejí v úvahu v podstatě jakékoliv substituenty, které mohou celulosovému polymeru dodat v podstatě nerozpustnost ve vodě, jsou-li zavedeny s dostatečně vysokým stupněm substituce. Hydrofilní oblasti polymeru mohou tvořit buď ty části, které jsou relativně nesubstituované, poněvadž nesubstituované hydroxyskupiny jsou samy o sobě poměrně hydrofilní, nebo ty části, které jsou substituovány hydrofilními substituenty. Jako příklady hydrofobních

substituentů je možno uvést etherově vázané alkylskupiny, jako je methylskupina, ethylskupina, propylskupina, butylskupina atd., nebo esterově vázané alkylskupiny, jako je acetátová skupina, propionátová skupina, butyrátová skupina atd., a etherově a/nebo esterově připojené arylskupiny, jako je fenylskupina, benzoátová skupina nebo fenylátová skupina. Hydrofilní skupiny zahrnují etherově nebo esterově připojené neionizovatelné skupiny, jako jsou hydroxyalkylové substituenty, jako je například hydroxyethyl a hydroxypropyl, a alkyletherové skupiny, jako je ethoxyethoxyskupina nebo methoxyethoxyskupina. Z hydrofilních substituentů se obzvláštní přednost dává skupinám, kterými jsou etherově nebo esterově vázané ionizovatelné skupiny, jako jsou skupiny karboxylových kyselin, thiokarboxylových kyselin, substituované fenoxyskupiny a skupiny odvozené od aminů, fosfátů nebo sulfonátů.

Jednu třídu celulosových polymerů tvoří neutrální polymery, což znamená, že tyto polymery jsou v podstatě neionizovatelné ve vodném roztoku. Takové polymery obsahují neionizovatelné substituenty, které mohou být vázány buď etherově nebo esterově. Jako příklady etherově vázaných neionizovatelných substituentů lze uvést alkylskupiny, jako methyl-, ethyl-, propyl-, butylskupinu atd.; hydroxyalkylskupiny, jako hydroxymethyl-, hydroxyethyl-, hydroxypropylskupiny atd.; a arylskupiny, jako fenylskupinu. Jako příklady esterově vázaných neionizovatelných skupin lze uvést alkylskupiny, jako acetátové, propionátové, butyrátové skupiny atd.; a arylové skupiny, jako fenylátovou skupinu. V případě arylových skupin však může polymer vyžadovat přítomnost dostatečného množství hydrofilních substituentů, aby byl alespoň do určité míry rozpustný ve vodě při fyziologicky relevantním pH od 1 do 8.

Jako příklady neionizovatelných polymerů, kterých je možno používat jako polymeru pro účely tohoto vynálezu, lze uvést hydroxypropyl methyl celulosu acetát, hydroxyproylmethyl celulosu, hydroxypropyl celulosu, methyl celulosu, hydroxyethyl methyl celulosu, hydroxyethyl celulosu acetát a hydroxyethyl ethyl celulosu.

Přednostní soubor neutrálních celulosových polymerů představují polymery, které jsou amfifilní. Jako příklady takových polymerů je možno uvést hydroxypropyl methyl celulosu a hydroxypropyl celulosu acetát, kde celulosové opakující se jednotky, které obsahují relativně vysoké počty methylových nebo acetátových substituentů vzhledem k nesubstituovaným hydroxylovým nebo hydroxypropylovým substituentům, tvoří hydrofobní oblasti vzhledem k jiným opakujícím se jednotkám polymeru.

Přednostní třída celulosových polymerů zahrnuje polymery, které jsou alespoň zčásti ionizovatelné při fyziologicky relevantním pH a obsahují alespoň jeden ionizovatelný substituent, který může být vázaný etherově nebo esterově. Jako příklady etherově vázaných ionizovatelných substituentů lze uvést karboxylové kyseliny, jako kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu benzoovou, kyselinu salicylovou, alkoxybenzoové kyseliny, jako kyselinu ethoxybenzoovou nebo propoxybenzoovou, různé isomery alkoxyftalové kyseliny, jako ethoxyftalovou kyselinu a ethoxyisofthalovou kyselinu, různé isomery alkokynikotinové kyseliny, jako ethokynikotinové kyseliny, a různé isomery pokolinové kyseliny, jako ethoxypikolinovou kyselinu atd.; thiokarboxylové kyseliny, jako thiooctovou kyselinu; substituované fenoxyskupiny, jako hydroxyfenoxi atd.; aminy, jako aminoethoxy, diethylaminoethoxy, trimethylaminoethoxy atd.; fosfáty, jako fosfát ethoxy; a sulfonáty, jako sulfonát ethoxy. Jako příklady esterově vázaných ionizovatelných substituentů je možno

uvést: karboxylové kyseliny, jako sukcinát, citrát, ftalát, tereftalát, isoftalát, trimelitát a různé isomery pyridin-dikarboxylové kyseliny atd.; substituované fenoxyskupiny, jako aminosalicylvou kyselinu; aminy, jako přirozené nebo syntetické aminokyseliny, jako alanin nebo fenylalaniny; fosfáty, jako acetylfosfát; a sulfonáty, jako acetylsulfonát. V případě aromaticky substituovaných polymerů, které mají mít požadovanou rozpustnost ve vodě, je také žádoucí, aby k polymeru bylo připojeno dostatečné množství hydrofilních skupin, jako hydroxypropylskupin nebo funkčních skupin karboxylové kyseliny, které ho učiní rozpustným ve vodě alespoň při hodnotách pH, při nichž jsou ionizovány všechny ionizovatelné skupiny. V některých případech může být ionizovatelná sama aromatická skupina, jako ftalátové nebo trimelitátové substituenty.

Jako příklady ionizovatelných celulosových polymerů, které jsou alespoň zčásti ionizovatelné při fyziologicky relevantních hodnotách pH, je možno uvést následující látky: hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát, hydroxypropyl methyl celuloza sukcinát, hydroxypropyl celuloza acetát sukcinát, hydroxyethyl methyl celuloza sukcinát, hydroxyethyl celuloza acetát sukcinát, hydroxypropyl methyl celuloza ftalát, hydroxyethyl methyl celuloza acetát sukcinát, hydroxyethyl methyl celuloza acetát ftalát, karboxyethyl celuloza, karboxymethyl celuloza, celuloza acetát ftalát, methyl celuloza acetát ftalát, ethyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl methyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl celuloza acetát ftalát sukcinát, hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát ftalát, hydroxypropyl methyl celuloza sukcinát ftalát, celuloza propionát ftalát, hydroxypropyl celuloza butyrát ftalát, celuloza acetát trimelitát, methyl celuloza acetát trimelitát, ethyl celuloza acetát trimelitát, hydroxypropyl celuloza acetát trimelitát, hydroxypropyl methyl celuloza

15.07.03

acetát trimelitát, hydroxypropyl celuloza acetát trimelitát sukcinát, celuloza propionát trimelitát, celuloza butyrát trimelitát, celuloza acetát tereftalát, celuloza acetát isoftalát, celuloza acetát pyridindikarboxylát, salicylová kyselina celuloza acetát, hydroxypropyl salicylová kyselina celuloza acetát, ethylbenzoová kyselina celuloza acetát, hydroxypropyl ethylbenzoová kyselina celuloza, ethyl ftalová kyselina celuloza acetát, ethyl nikotinová kyselina celuloza acetát a ethyl pikolinová kyselina celuloza acetát.

Jako příklady celulosových polymerů, které splňují definici amfifilních polymerů obsahujících hydrofilní a hydrofobní oblasti, je možno uvést polymery, jako celuloza acetát ftalát a celuloza acetát trimelitát, kde celulosové opakující se jednotky, které obsahují jeden nebo více acetátových substituentů, jsou hydrofobní vzhledem k jednotkám, které neobsahují acetátové substituenty nebo obsahují jeden nebo více ionizovatelných ftalátových nebo trimelitátových substituentů.

Zvláště žádoucí podsoubor celulosových ionizovatelných polymerů zahrnuje polymery, které obsahují jak karboxyfunkční aromatický substituent, tak i alkylátový substituent, a jsou tedy amfifilní. Jako příklady takových polymerů lze uvést látky, jako je celuloza acetát ftalát, methyl celuloza acetát ftalát, ethyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl methyl celuloza ftalát, hydroxypropyl methyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl celuloza acetát ftalát sukcinát, celuloza propionát ftalát, hydroxypropyl celuloza butyrát ftalát, celuloza acetát trimelitát, methyl celuloza acetát trimelitát, ethyl celuloza acetát trimelitát, hydroxypropyl celuloza acetát trimelitát, hydroxypropyl methyl celuloza acetát trimelitát, hydroxypropyl celuloza acetát trimelitát sukcinát, celuloza propionát trimelitát, celuloza butyrát

trimelitát, celuloza acetát tereftalát, celuloza acetát isoftalát, celuloza acetát pyridindikarboxylát, salicylová kyselina celuloza acetát, hydroxypropyl salicylová kyselina celuloza acetát, ethylbenzoová kyselina celuloza acetát, hydroxypropyl ethylbenzoová kyselina celuloza acetát, ethylftalová kyselina celuloza acetát, ethylnikotinová kyselina celuloza acetát a ethylpikolinová kyselina celuloza acetát.

Další zvláště žádoucí podsoubor celulosových ionizovatelných polymerů tvoří polymery, které obsahují nearomatický karboxylátový substituent. Jako příklady takových polymerů lze uvést hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát, hydroxypropyl methyl celuloza sukcinát, hydroxypropyl celuloza acetát sukcinát, hydroxyethyl methyl celuloza acetát sukcinát, hydroxyethyl methyl celuloza sukcinát a hydroxyethyl celuloza acetát sukcinát.

Zvláště přednostními polymery jsou hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát (HPMCAS), hydroxypropyl methyl celuloza ftalát (HPMCP), celuloza acetát ftalát (CAP), celuloza acetát trimelitát (CAT), methyl celuloza acetát ftalát, hydroxypropyl celuloza acetát ftalát, celuloza acetát tereftalát a celuloza acetát isoftalát. Jako polymery, kterým se dává největší přednost, je možno uvést látky, jako je hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát, hydroxypropyl methyl celuloza ftalát, celuloza acetát ftalát a celuloza acetát trimelitát.

Přestože jsou výše diskutovány jednotlivé polymery, které jsou vhodné pro použití v kompozicích podle vynálezu, vhodné jsou také směsi takových polymerů. Do rozsahu pojmu "polymer" tedy kromě jednotlivých polymerů spadají také směsi polymerů.

Z hlediska dosažení nejlepší účinnosti, zejména po dlouhodobém skladování před použitím, se dává přednost provedení, kdy GPI zůstává pokud možno v amorfním stavu. Vynálezci zjistili, že se toho nejvýhodněji dosáhne v případě, že je teplota sklovitého přechodu (T_g) amorfního GPI v podstatě vyšší než teplota skladování kompozice. Konkrétně je T_g GPI v amorfním stavu přednostně alespoň 40°C , a výhodněji více než 60°C . Z hlediska těchto provedení vynálezu, kdy je kompozicí pevná, v podstatě amorfní disperze GPI v polymeru zvyšujícím koncentraci a kdy má GPI samotný relativně nízkou T_g (asi 70°C nebo méně), je T_g polymeru zvyšujícího koncentraci alespoň 40°C , přednostně alespoň 70°C a ještě výhodněji vyšší než 100°C . Jako příklady polymerů s vysokou T_g je možno uvést HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT a jiné celulosové polymery, které obsahují alkylátové nebo aromatické substituenty nebo alkylátové i aromatické substituenty.

Kromě toho jsou vlastnosti přednostních polymerů uvedených výše, tj. amfifilních celulosovových polymerů, z hlediska zvyšování koncentrace lepší než vlastnosti jiných polymerů podle vynálezu. U konkrétních GPI se amfifilní celulosový polymer s nejlepšími vlastnostmi z hlediska zvyšování koncentrace může lišit. Vynálezci však zjistili, že obvykle působí nejlépe polymer, který obsahuje ionizovatelné substituenty. Při in vitro zkouškách kompozic s takovými polymery se obvykle dosahuje vyšších hodnot MDC a AUC oproti kompozicím s jinými polymery podle vynálezu. Často takové kompozice mají hodnoty MDC a AUC více než čtyřnásobné a v některých případech více než osminásobné ve srovnání s kontrolní kompozicí.

Příprava kompozic

Kompozice mohou zahrnovat fyzikální směs GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci nebo disperzi GPI a polymeru. Kompozice se přednostně připravují tak, že alespoň převážná část (alespoň 60 %) GPI je v amorfním stavu. V případě, že je kompozice fyzikální směsí amorfního GPI a polymeru, GPI může být připraven jakýmkoliv známým způsobem. Obvykle se amorfní forma GPI připravuje tak, že se (1) léčivo roztaví a poté rychle ochladí (způsob tavení-tuhnutí); (2) léčivo rozpustí v rozpouštědle a následně se vysráží nebo se roztok odpaří (například rozprašovacím sušením nebo nanášením); nebo (3) mechanickým zpracováním léčiva (například extruzí, mletím v kulovém mlýně). Při přípravě amorfního GPI je možno použít různých kombinací tepla (jako při tavných postupech), rozpouštědla a mechanické síly.

Disperze GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci je možno připravovat jakýmkoliv známým způsobem, kterým se dosáhne, že alespoň převážná část (alespoň 60 %) GPI bude v amorfním stavu. Jako příklady mechanických postupů je možno uvést mletí a extruzi; jako tavné postupy tavení při vysoké teplotě, tavení modifikované rozpouštědlem a tavení-tuhnutí; a jako rozpouštědlové postupy vysrážení nerozpouštědlem, rozprašovací nanášení a rozprašovací sušení. Přestože disperze podle vynálezu mohou být připraveny kterýmkoliv z těchto postupů, maxima biologické dostupnosti a stability se dosáhne, když je GPI v polymeru dispergován tak, že je v podstatě amorfní a v podstatě homogenně distribuovaný v polymeru. Ačkoliv v některých případech je takové v podstatě amorfní a v podstatě homogenní disperze možno připravit kterýmkoliv z těchto postupů, zjistilo se, že takové disperze se přednostně připraví "rozpouštědlovým zpracováním", které sestává z rozpuštění GPI a jednoho nebo více polymerů ve společném rozpouštědle. Prívlastkem

"společné" se označuje rozpouštědlo, což může být i směs sloučenin, v němž se rozpouští léčivo i polymer (nebo polymery). Po rozpouštění GPI i polymeru se rozpouštědlo rychle odstraní odpařením nebo se roztok smísí s nerozpouštědlem. Jako příklady takových postupů je možno uvést rozprašovací sušení, rozprašovací nanášení (bubnové potahování, nanášení ve fluidním loži atd.) a vysrážení rychlým smísením roztoku polymeru a léčiva s CO_2 , vodou nebo některým jiným nerozpouštědlem. Přednostně odstranění rozpouštědla vede ke vzniku tuhé disperze, která je v podstatě homogenní. Jak již bylo uvedeno výše, v takových v podstatě homogenních disperzích je GPI dispergován co nejhomogenněji v polymeru a lze ho považovat za tuhý roztok GPI dispergovaný v polymeru (polymerech). V případě, že výsledná disperze tvoří tuhý roztok GPI v polymeru, může být termodynamicky stabilní, tzn. že koncentrace GPI v polymeru je nižší nebo rovna rovnovážné hodnotě, nebo může být považována za přesycený tuhý roztok, když koncentrace GPI v dispersním polymeru (polymerech) je vyšší než její rovnovážná hodnota.

Rozpouštědlo je možno odstraňovat rozprašovacím sušením. Pojem "rozprašovací sušení" je obvyklý a v širokém smyslu se ho používá pro způsoby, při nichž se kapalná směs rozpráší na malé kapičky (atomizace) a ze směsi se v nádobě (přístroji pro rozprašovací sušení), ve které je silná hnací síla pro odpaření rozpouštědla z kapiček, rychle odstraní rozpouštědlo. Silné hnací síly pro odpaření rozpouštědla se obvykle dosáhne tak, že se parciální tlak rozpouštědla v komoře přístroje pro rozprašovací sušení udržuje nižší než tlak par rozpouštědla při teplotě sušených kapiček. Toho se dosáhne tak, že se buď (1) v přístroji pro rozprašovací sušení udržuje podtlak (například 0,1 až 5 kPa); (2) kapičky kapaliny se smísí s teplým sušicím plynem; nebo (3) oběma těmito způsoby. Kromě toho lze alespoň část tepla potřebného

pro odpaření rozpouštědla dodat tak, že se rozprašovaný roztok zahřívá.

Rozpouštědlem vhodným pro rozprašovací sušení může být jakákoliv organická sloučenina, v níž se rozpouští GPI i polymer. Přednostně je rozpouštědlem těkavá látka s teplotou varu 150°C nebo méně. Kromě toho by rozpouštědlo mělo být relativně málo toxické a z disperze by se mělo odstranit na úroveň, která je přijatelná podle směrnic The International Committee on Harmonization (ICH). Odstranění rozpouštědla na tuto úroveň si po rozprašovacím sušení nebo rozprašovacím nanášení může vyžádat zařazení stupně následného zpracování, jako sušení v lískové sušárně. Jako přednostní rozpouštědla je možno uvést alkoholy, jako methanol, ethanol, n-propanol, isopropylalkohol a butanol; ketony, jako aceton, methyl-ethylketon a methylisobutylketon; estery, jako ethylacetát a propylacetát; a různá jiná rozpouštědla, jako acetonitril, methylenchlorid, toluen a 1,1,1-trichlorethan. Je také možno použít rozpouštědel s nižší těkavostí, jako je dimethylacetamid nebo dimethylsulfoxid. V úvahu přicházejí také směsi rozpouštědel, jako 50% methanol a 50% aceton, jakož i směsi s vodou, pokud jsou polymer a GPI dostatečně rozpustné pro uskutečnění sušení rozprašováním. Obvykle se dává přednost nevodným rozpouštědlům, tzn. že rozpouštědlo obsahuje méně než asi 40 % hmotn. vody. U některých GPI se však zjistilo, že přidání malého množství vody, typicky asi 5 % hmotn. až asi 35 % hmotn., k rozpouštědlu může ve skutečnosti zvýšit rozpustnost GPI v rozpouštědlu oproti provedení bez použití vody. V takových případech, nebo v případech, kdy se má zvýšit rozpustnost polymeru, se přídatku vody může dokonce dávat přednost.

Teplota a rychlost proudění plynu se obvykle volí tak, aby kapky roztoku polymer/léčivo byly v době, kdy dosáhnou stěny zařízení, natolik suché, aby byly v podstatě

tuhé a měly formu jemného prášku a neulpívaly na stěně zařízení. Skutečná doba pro dosažení této úrovně suchosti závisí na velikosti kapek. Velikost kapek, vyjádřená jako jejich průměr, obvykle leží v rozmezí od 1 μm do 500 μm , typičtěji od 5 do 100 μm . Velký poměr povrch : objem kapek a velká hnací síla odpařování rozpouštědla vede k několika-sekundové nebo kratší době sušení, která je často i méně než 0,1 sekundy. Rychlé sušení je často rozhodující pro to, aby se částice udržely v rovnoměrné, homogenní disperzi, a nedošlo k vytvoření fází bohatých na léčivo a fází bohatých na polymer. Doba tuhnutí by měla být méně než 100 sekund, přednostně méně než několik sekund, a ještě výhodněji méně než 1 sekundu. Z hlediska rychlého tuhnutí roztoku GPI/polymer se při rozprašovacím sušení přednostně vytvářejí kapky o průměru méně než 100 μm , přednostně méně než 50 μm , a výhodněji méně než 25 μm . Průměr takto připravených výsledných pevných částic je obvykle méně než 100 μm , přednostně méně než 50 μm , a výhodněji méně než 25 μm . Typicky průměr částic činí 1 až 20 μm .

Po ztuhnutí se tuhý prášek typicky asi 5 až 60 sekund ponechává v komoře pro rozprašovací sušení, kdy dochází k dalšímu odpaření rozpouštědla z tuhého prášku. Konečný obsah rozpouštědla v tuhé disperzi opouštějící sušárnu by měl být nízký, jelikož je tak omezena mobilita molekul GPI v disperzi, čímž se zlepší její stabilita. Obvykle by obsah rozpouštědla v disperzi při opuštění komory pro rozprašovací sušení měl být nižší než 10 % hmotn., přednostně nižší než 2 % hmotn. V některých případech se může dávat přednost rozprašování rozpouštědla nebo roztoku polymeru nebo jiného excipientu v komoře pro rozprašovací sušení za vzniku granulí, pokud nedojde ke zhoršení disperze.

Postupy a zařízení pro rozprašovací sušení jsou obecně popsány v publikaci Perry's Chemical Engineers' Handbook, 6. vydání (ed: R. H. Perry, D. W. Green, J. O. Maloney), McGraw-Hill Book Co., 1984, str. 20-54 až 20-57. Podrobnější přehled postupů a zařízení pro rozprašovací sušení lze nalézt v publikaci Marshal, "Atomization and Spray-Drying" 50 Chem. Eng. Prog. Monogr., Series 2 (1954).

V případě, že kompozice je prostou fyzikální směsí, je možno ji připravit smísením léčiva nebo směsi léčiv s polymerem za sucha nebo za vlhka. Mísení zahrnuje fyzikální zpracování a také granulaci za vlhka a potahovací postupy. Je možno použít všech mísicích postupů, včetně postupů, jimiž se léčivo a polymer v podstatě převádějí na molekulární disperzi.

Jako mísicí postupy je možno uvést konvekční mísení, stříhové mísení nebo difusní mísení. Součástí konvekčního mísení je pohyb relativně velkého množství hmoty z jedné části prachového lože na jinou, pomocí lopatek či míchadel, otáčivého šnekového mísiče nebo otáčením prachového lože. Ke stříhovému mísení dochází, když se v míseném materiálu vytvoří kluzné roviny. Difusní mísení zahrnuje výměru poloh jednotlivých částic. Tyto postupy je možno provádět za použití různých zařízení pracujících ve vsázkovém nebo kontinuálním režimu. Při vsázkovém zpracování se používá obvykle pádových mísičů (například dvojitého kuželového mísiče). Kontinuálního mísení je možno použít pro zlepšení rovnoměrnosti kompozice.

Kompozice podle vynálezu lze také připravovat rozdrobňováním. Rozdrobňování je mechanický postup snižování velikosti částic pevné látky (rozmělnování). Nejobvyklejšími typy rozdrobňovacích zařízení jsou kotoučové řezačky, drtiče, válcové mlýny a proudové mlýny. Volba zařízení závisí na

vlastnostech složek v lékové formě (například měkké, abrasivní, drobivé). V některých případech je také možno použít rozdrobňování za vlhka i za sucha, což rovněž bude záviset na vlastnostech složek (například stabilitě léčiva v rozpouštědle). Pokud jsou zpracovávány látky heterogenní může rozdrobňování současně sloužit také jako mísení. Obvyklé postupy mísení a rozdrobňování, které jsou vhodné pro účely tohoto vynálezu jsou podobněji diskutovány v Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (3. vydání, 1986). Složky kompozic podle tohoto vynálezu je také možno mísit granulací za sucha nebo za vlhka.

Kromě výše popsaných fyzikálních směsí kompozice podle vynálezu mohou tvořit jakékoliv zařízení nebo soubor zařízení, jehož účelem je dodávka jak GPI, tak polymeru zvyšujícího koncentraci do aplikačního prostředí. V případě perorálního podávání živočichům může dávkovací forma tvořit vrstvenou tabletu, v níž jedna nebo více vrstev obsahuje amorfni GPI a jedna nebo více dalších vrstev obsahuje polymer. Alternativně dávkovací formou může být obalovaná tableta, jejíž jádro obsahuje GPI a obal obsahuje polymer zvyšující koncentraci. Kromě toho GPI a polymer mohou být dokonce přítomny v různých dávkovacích formách, jako tabletách nebo perlách, a mohou být podávány současně nebo odděleně, pokud GPI i polymer podávají takovým způsobem, že v aplikačním prostředí přicházejí do vzájemného kontaktu. V případě odděleného podávání se obvykle přednostně podává polymer před GPI.

Množství polymeru zvyšujícího koncentraci, vztaženo na množství GPI ve směsi podle vynálezu, závisí na GPI a polymeru, přičemž hmotnostní poměr GPI : polymer může kolísat širokém rozmezí od 0,01 do asi 4 (například 1 % hmotn. GPI až 80 % hmotn. GPI). Ve většině případů se však dává přednost poměru GPI : polymer vyššímu než asi 0,05 (4,8

% hmotn. GPI) a nižšímu než asi 2,5 (71 % hmotn. GPI). Pozorované zvýšení koncentrace GPI nebo relativní biologické dostupnosti GPI často stoupá se snižujícím se poměrem GPI : polymer v rozmezí od asi 1 (50 % hmotn. GPI) do hodnoty asi 0,11 (10 % hmotn. GPI). Maximální poměr GPI : polymer, který vede k uspokojivým výsledkům je u různých GPI různý a nejlépe se stanoví in vitro disolučními zkouškami a/nebo in vivo zkouškami biologické dostupnosti. Je třeba poznamenat, že tato hladina polymeru zvyšujícího koncentraci je obvykle podstatně vyšší, a často o mnoho vyšší, než množství polymeru, který tvoří součást dávkovacích forem z jiných důvodů, například jako pojivo nebo povlak. V kompozicích podle tohoto vynálezu je tedy přednostně polymer zvyšující koncentraci přítomen v množství, které je dostatečné, aby kompozice splnila výše uvedenou in vitro MDC a AUC podmínku a podmínku biologické dostupnosti in vivo.

Obvykle se z hlediska maximalizace koncentrace GPI nebo relativní biologické dostupnosti GPI dává přednost nižším poměrům GPI : polymer. Při nízkých poměrech GPI : polymer je v roztoku dostupné dostatečné množství polymeru pro zajištění inhibice vysrážení nebo vykrystalování GPI z roztoku, a průměrná koncentrace GPI je tudíž o mnoho vyšší. Při vyšších poměrech GPI : polymer v roztoku nemusí být přítomno dostatečné množství polymeru, takže může snadno dojít k vysrážení nebo vykrystalování GPI. Kromě toho je množství polymeru zvyšujícího koncentraci, kterého je možno použít v dávkovací formě, často omezeno požadavky na celkovou hmotu dávkovací formy. Například při perorálním podávání člověku by v případě nízkých poměrů GPI : polymer mohla být celková hmota léčiva a polymeru pro podání požadované dávky v jediné tabletě nebo tobolce nepřijatelně velká. Často je tedy nutné v konkrétních dávkovacích formách, které mají dodat dostatečnou dávku GPI a jsou natolik malé, aby je bylo možno snadno dodat do aplikačního

prostředí, používat poměrů GPI : polymer, které jsou nižší než optimum.

Excipienty a dávkovací formy

Ačkoliv klíčovými složkami kompozic podle vynálezu je GPI, který má být dodán, a polymer (polymery) zvyšující koncentraci, může být užitečná i přítomnost jiných excipientů. Tyto excipienty je možno používat spolu se směsí GPI/polymer za účelem formulace směsi na tablety, tobolky, suspenze, prášky pro suspenze, krémy, transdermální náplasti, depoty apod. Amorfni GPI a polymer je možno k jiným složkám dávkovací formy přidávat v podstatě jakýmkoliv způsobem, který v podstatě nemění GPI. Kromě toho, jak již bylo uvedeno výše, je GPI a polymer možno mísit s excipienty odděleně za vzniku různých perel nebo vrstev nebo povlaků nebo jader nebo dokonce oddělených dávkovacích forem.

Velmi užitečnou třídou excipientů jsou povrchově aktivní látky. Jako vhodné povrchově aktivní látky je možno uvést mastné kyseliny a alkylsulfonáty; povrchově aktivní látky dostupné na trhu, jako benzalkoniumchlorid (HYAMINE^(R) 1622 od firmy Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey, USA); dioktylnatriumsulfosukcinát (DOCUSATE SODIUM^(R) od firmy Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri, USA); polyoxyethylensorbitanové estery mastných kyselin (TWEEN^(R) od firmy ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware, USA; LIPOSORB^(R) P-20 od firmy Lipochem Inc., Patterson, New Jersey, USA; CAPMUL^(R) POE-0 od firmy Abitec Corp., Janesville, Wisconsin) a přirozené povrchově aktivní látky, jako je sodná sůl taurocholové kyseliny, 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfocholin, lecithin a jiné fosfolipidy a mono- a diglyceridy. Takových látek je s výhodou možno používat za účelem zvýšení rychlosti rozpouštění, kterého se dosáhne prostřednictvím usnadněného smáčení, čímž se zvýší

maximální koncentrace rozpuštěných složek. Tyto látky také zabraňují vykrystalování nebo vysrážení léčiva tím, že interagují s rozpuštěným léčivem prostřednictvím takových mechanismů, jako je tvorba komplexů, tvorba inklusních komplexů, tvorba micel nebo adsorpce na povrchu pevného léčiva, krystalického nebo amorfního. Tato povrchově aktivní činidla mohou představovat až 5 % hmotn. kompozice.

Také může být užitečné přidat látky modifikující pH, jako kyseliny, báze nebo pufrы, které zpomalují rozpouštění kompozice (například kyseliny, jako kyselina citronová nebo kyselina jantarová, pokud je polymer zvyšující koncentraci aniontový) nebo urychlují rozpouštění kompozice (například báze, jako octan sodný nebo aminy, když je polymer aniontový).

Obvyklé matricové látky, komplexotvorná činidla, solubilizátory, plniva, rozvolňovadla nebo pojiva je možno přidávat jako část samotné kompozice nebo je lze přidat granulací za vlhka nebo mechanickými nebo jinými způsoby. Tyto látky mohou představovat až 90 % hmotn. kompozice.

Jako příklady matricových látek, plniv nebo ředidel lze uvést laktosu, mannitol, xylitol, mikrokrytalickou celulosu, dvojfosforečnan vápenatý a škrob.

Jako příklady rozvolňovadel lze uvést sodnou sůl škrobového glykolátu, alginát sodný, sodnou sůl karboxymethyl celulosy, methylcelulosu a sodnou sůl kroskarmelosy.

Jako příklady pojiv lze uvést methylcelulosu, mikrokrytalickou celulosu, škrob a pryskyřice, jako guarovou gumu a tragant.

Jako příklady lubrikačních činidel lze uvést stearan hořečnatý a stearan vápenatý.

V kompozicích podle tohoto vynálezu je také možno používat jiných obvyklých excipientů, jako jsou excipienty známé v tomto oboru. Excipientů, jako pigmentů, lubrikantů, aromatizačních přísad atd. se používá pro obvyklé účely a v množstvích, která nezhorší vlastnosti kompozice. Těchto excipientů je možno používat pro usnadnění formulace kompozice na tablety, tobolky, suspenze, prášky pro suspenze, krémy, transdermální náplasti apod.

Kompozice podle vynálezu je možno používat v řadě různých dávkovacích forem pro podávání GPI. Jako příklady takových forem je možno uvést prášky nebo granule, které lze podávat perorálně, nebo z nich lze přidáním vody nebo jiných kapalin vytvářet pasty, suspenze nebo roztoky; tablety; tobolky; multičástice; a pilule. S kompozicemi podle vynálezu je možno mísit, rozmělnovat nebo granulovat různá aditiva za vzniku látky vhodné pro výše uvedené dávkovací formy.

Kompozice podle vynálezu je možno zpracovávat na různé formy tak, že jsou dodávány ve formě suspenze částic v kapalném vehikulu. Takové suspenze je v době výroby možno připravovat ve formě kapaliny nebo pasty, nebo ve formě suchého prášku, k němuž se později, před perorálním podáním, přidá kapalina, typicky voda. Takové prášky, které slouží pro přípravu suspenze jsou často označovány jako sáčky nebo perorální prášky pro přípravu formulací. Tyto dávkovací formy je možno formulovat a rekonstituovat jakýmkoliv známým postupem. Nejjednodušším přístupem je formulovat dávkovací formu jako suchý prášek, který se rekonstituuje prostým přidáním vody a mícháním. Alternativně je dávkovací formu možno formulovat jako kapalinu a suchý prášek, které se

spolu smísí a promíchají za vzniku perorální suspenze. Podle dalšího provedení je dávkovací formu možno formulovat jako dva prášky, které se rekonstituují tak, že se k jednomu prášku nejprve přidá voda, čímž se získá roztok, se kterým se za míchání smísí druhý prášek za vzniku suspenze.

Obvykle se dává přednost formulaci disperze GPI nebo amorfní formy GPI pro dlouhodobé skladování v suchém stavu, což zvyšuje chemickou a fyzikální stabilitu GPI. S kompozicemi podle vynálezu je možno mísit různé excipienty a přídatné látky za vzniku dávkovacích forem. Například může být žádoucí přidat některé nebo všechny z následujících látek: konzervační činidla, jako sulfity (antioxidant), benzalkoniumchlorid, methylparaben, propylparaben, benzylalkohol nebo benzoan sodný; suspenzní činidla nebo zahušťovadla, jako xanthanovou pryskyřici, škrob, guarovou gumu, alginát sodný, karboxymethylcelulosu, sodnou sůl karboxymethylcelulosy, methylcelulosu, hydroxypropylmethylcelulosu, polyakrylovou kyselinu, silikagel, křemičitan hlinitý, křemičitan hořečnatý nebo oxid titaničitý; protispékavá činidla nebo plniva, jako oxid křemičitý nebo laktosu; aromatizační činidla, jako přírodní nebo umělá aromata; sladidla, jako cukry, jako sacharosu, laktosu nebo sorbitol, jakož i umělá sladidla, jako aspartam nebo sacharin; smáčedla nebo povrchově aktivní látky, jako různé typy Polysorbate, Docusate Sodium, nebo laurylsulfát sodný; solubilizátory, jako ethanol propylenglykol nebo polyethylenglykol; barvicí činidla, jako FD a C červeně č. 3 nebo FD a C modře č. 1; a modifikátory pH nebo pufrů, jako karboxylové kyseliny (jako kyselinu citronovou, kyselinu askorbovou, kyselinu mléčnou a kyselinu jantarovou), různé soli karboxylových kyselin, aminokyseliny, jako glycin nebo alanin, různé fosforečnany, sírany a uhličitany, jako fosforečnan trojsodný, hydrogenuhličitan sodný nebo

hydrogensíran draselný, a báze, jako aminoglukosu nebo triethanolamin.

Aditivem, které se přednostně k takovým formulacím přidává, je přednostně přídatný polymer zvyšující koncentraci, který může působit jako zahušťovadlo nebo suspenzní činidlo, a také zvyšovat koncentraci GPI v aplikačním prostředí a rovněž zabránovat nebo zpomalovat vysrážení nebo vykrystalování GPI z roztoku. Takovými přednostními aditivy jsou hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa. V tomto ohledu jsou zvláště užitečné soli karboxyfunkčních polymerů, jako acetát ftalát celulosy, acetát sukcinát hydroxypropylmethylcelulosy a karboxymethylcelulosa. Takové polymery je možno přidávat ve formě soli nebo je sůl možno připravit in situ v během rekonstituce přidáním báze, jako fosforečnanu trojsodného, a polymeru ve formě kyseliny.

V některých případech celková dávkovací forma nebo částice, granule nebo perly, které dávkovací formu tvoří, mohou být účinnější, pokud jsou potaženy enterickým polymerem, který brání nebo zpomaluje rozpouštění až do doby, kdy dávkovací forma opustí žaludek. Jako příklady enterických potahovacích látek je možno uvést sloučeniny jako je hydroxypropyl methyl celulosa acetát sukcinát, hydroxypropyl methyl celulosa ftalát, celulosa acetát ftalát, celulosa acetát trimelitát, polymethakryláty funkcionalizované karboxylovými kyselinami a polyakryláty funkcionalizované karboxylovými kyselinami.

Kompozice podle vynálezu je možno podávat v dávkovacích formách s řízeným uvolňováním. V jedné takové dávkovací formě je kompozice GPI a polymeru začleněna v erodovatelné polymerní matrici. Pod pojmem "erodovatelná matrice" se rozumí matrice erodovatelná vodou nebo botnavá

ve vodě nebo rozpustná ve vodě, tj. erodovatelná, botnavá nebo rozpustná v čisté vodě nebo vyžadující přítomnost kyseliny nebo báze, která bude polymerní matici ionizovat natolik, aby došlo k její erozi nebo rozpuštění. Při styku s vodným aplikačním prostředím erodovatelná polymerní matrice absorbuje vodu a tvoří vodou nabotnalý gel nebo "matrici", která zadržuje směs GPI a polymeru. Vodou nabotnalá matrice v aplikačním prostředí postupně eroduje, botná, desintegruje se nebo se rozpouští, a tím dochází k řízenému uvolňování směsi léčiva do aplikačního prostředí. Jako příklady takových forem lze uvést formy popsané v nevyřízených US patentových přihláškách stejného přihlašovatele č. 09/495 059, podané 31. ledna 2000, která nárokuje prioritu z předběžné patentové přihlášky č. 60/119 400, podané 10. února 1999, která je citována náhradou za přenesení jejího obsahu do tohoto textu.

Alternativně kompozice podle vynálezu mohou být podávány prostřednictvím neerodovatelných matricových systémů či do nich mohou být začleněny.

Alternativně je směs léčiva podle vynálezu možno podávat za použití potahovaných dávkovacích forem s osmotickým řízeným uvolňováním. Tyto dávkovací formy mají dvě části: (a) jádro, které obsahuje osmotické činidlo a GPI a polymer zvyšující koncentraci; a (b) nerozpustný a neerodovatelný povlak obklopující jádro, přičemž tento povlak řídí přívod vody k jádru z vodného aplikačního prostředí tak, aby došlo k uvolnění léčiva vypuzením celého jádra nebo jeho části do aplikačního prostředí. GPI a polymer zvyšující koncentraci mohou být v jádru distribuovány homogenně nebo mohou být zčásti nebo zcela odděleny v separátních oblastech jádra. Osmotickým činidlem obsaženým v jádru tohoto systému může být hydrofilní polymer botnavý ve vodě, osmogen nebo osmagent. Povlak je přednostně

polymerní, propustný pro vodu a má alespoň jeden výstupní otvor. Příklady takových dávkovacích forem jsou podrobněji popsány v dosud nevyřízené US patentové přihlášce stejného přihlašovatele č. 09/495 061, podané 31. ledna 2000, která nárokuje prioritu z předběžné patentové přihlášky č. 60/119 406, podané 10. února 1999, která je citována náhradou za přenesení jejího obsahu do tohoto textu.

Alternativně je směs léčiva podle vynálezu možno podávat prostřednictvím dávkovací formy s řízeným uvolňováním potažené hydrogelem, která má alespoň tři části: (a) kompozici obsahující GPI, (b) kompozici botnavou ve vodě, přičemž kompozice botnavá ve vodě je v oddělené oblasti v jádru tvořeném kompozicí obsahující léčivo a kompozicí botnavou ve vodě a (c) povlak okolo jádra, který je propustný pro vodu, nerozpustný ve vodě a má alespoň jeden výstupní otvor. Při aplikaci jádro přes povlak absorbuje vodu, kompozice botnavá ve vodě botná a tlak uvnitř jádra se zvyšuje a dochází ke zkapalnění kompozice obsahující GPI. Jelikož povlak zůstává nezměněný, je kompozice obsahující GPI vypuzena výstupním otvorem do aplikačního prostředí. Polymer je možno dodávat v oddělené dávkovací formě, může být obsažen v kompozici obsahující GPI, může tvořit oddělenou kompozici, která je umístěna v oddělené oblasti v jádru, nebo může tvořit celý povlak na dávkovací formě nebo jeho část. Příklady takových dávkovacích forem jsou podrobněji popsány v dosud nevyřízené prozatímní US patentové přihlášce stejného přihlašovatele č. 60/171 968, podané 23. prosince 1999, která je citována náhradou za přenesení jejího relevantního obsahu do tohoto textu.

Alternativně je kompozice podle vynálezu možno podávat ve formě multičástic. Pojem "multičástice" se obvykle označují dávkovací formy, které obsahují větší počet částic, jejichž průměr je v rozmezí od asi 10 μm do asi 2

16.07.03

mm, obvykleji od asi 100 μ m do 1 mm. Takové částice mohou být baleny například v tobolce, jako želatinové tobolce nebo tobolce vytvořené z vodorozpustného polymeru, jako HPMCAS, HPMC nebo škrobu, nebo mohou být podávány ve formě suspenze v kapalině. Takové částice je možno připravovat jakýmkoliv známým způsobem, jako je vlhká nebo suchá granulace nebo postupy tavení-tuhnutí, jako jsou postupy popsané výše v souvislosti s přípravou amorfního GPI. Například je možno připravit směs obsahující GPI a glycerid, jako hydrogenovaný rostlinný olej, rostlinný nebo syntetický tuk nebo vosk, jako parafin, vznikou směs podrobit postupu tavení-tuhnutí jako tuhou látku nebo kapalinu a následnému ochlazení za vzniku perel, které obsahují amorfní GPI a excipient.

Takto připravené perly je možno mísit s jedním nebo více polymery zvyšujícími koncentraci a popřípadě přídatnými excipienty za vzniku multičásticové dávkovací formy. Alternativně je polymer zvyšující koncentraci s vysokou teplotou tání, jako je HPMCAS, možno smísit s GPI a tukem nebo voskem, podrobit ve formě pevné směsi postupu tavení-tuhnutí nebo je směs možno zahřát tak, aby se GPI a tuk nebo vosk roztavily za vzniku suspenze částic polymeru zvyšujícího koncentraci v roztaveném tuku nebo vosku. Výsledným produktem jsou perly nebo částice sestávající z amorfni disperze GPI v tuku nebo vosku obsahující zachycené částice polymeru zvyšujícího koncentraci. Alternativně je disperzi GPI v polymeru zvyšujícím koncentraci možno smísit s tukem nebo voskem a vzniklou směs podrobit postupu tavení-tuhnutí jako pevnou látku nebo suspenzi této disperze v roztaveném tuku nebo vosku. Tímto způsobem se získají částice nebo perly sestávající z částic disperze zachycené ve ztuhlé tukové nebo voskové matrici.

Podobné multičásticové formy je možno připravovat z různých kompozic podle tohoto vynálezu, přičemž se však používá excipientů, které jsou vhodné pro zvolený způsob tvorby perel nebo granulí. Například v případě, že se granule připravují extruzním/sferonizačním postupem je disperzi nebo jinou kompozici možno mísit například s mikrokrystallickou celulosou nebo jiným celulosovým polymerem, které usnadňují zpracování.

V každém případě výsledné částice mohou samy o sobě tvořit multičásticovou dávkovací formu nebo je možno je potahovat různými filmotvornými látkami, jako enterickými polymery nebo polymery botnavými ve vodě nebo rozpustnými ve vodě, nebo je lze mísit s jinými excipienty nebo vehikuly, které usnadňují podávání pacientům.

Alternativně kompozice podle vynálezu mohou být spolupodávány, tzn. že GPI může být podáván v oddělené od polymeru, ale ve stejném časovém rámci jako polymer. Amorfni GPI je tedy například možno podávat ve své vlastní dávkovací formě, která se podává přibližně ve stejnou dobu jako polymer, který je v oddělené dávkovací formě. Pokud se provádí oddělené podávání, obvykle je výhodné podat GPI i polymer v průběhu 60 minut, výhodněji v průběhu 15 minut, takže GPI a polymer jsou společně přítomny v aplikačním prostředí. V případě, že podávání není současná, polymer se přednostně podává před podáním amorfniho GPI.

Kromě výše uvedených aditiv nebo excipientů je potenciálně užitečné použití všech obvyklých známých látek a postupů sloužících pro přípravu vhodných dávkovacích forem na bázi kompozic podle tohoto vynálezu.

Podle jiného aspektu vynález souvisí s léčením diabetu, včetně zhoršené glukosové tolerance, resistance

vůči insulinu, insulin-dependentního diabetes mellitus (typu 1) a non-insulin-dependentního diabetes mellitus (NIDDM nebo typu 2), přičemž do léčení diabetes také spadá léčení diabetických komplikací, jako neuropatie, nefropatie, retinopatie a katarakty. Kompozic podle vynálezu je také možno používat při prevenci diabetes.

Diabetes je možno léčit tak, že se pacientu trpícímu diabetes (typu 1 nebo typu 2), resistencí vůči insulinu, zhoršenou glukosovou tolerancí nebo jakoukoliv diabetickou komplikací, jako neuropatií, nefropatií, retinopatií nebo kataraktou, podává terapeuticky účinné množství kompozice podle vynálezu. Diabetes je také možno léčit tak, že se podává kompozice podle vynálezu v kombinaci s jinými činidly, kterých je možno použít při léčení diabetes.

Jako příklady činidel, kterých je možno použít při léčení diabetes lze uvést inzulin a analoga inzulinu, například LysPro inzulin; GLP-1 (7-37) (inzulinotropin) a GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonylmočoviny a jejich analoga: chlorpropamid, glibenklamid, tolbutamid, tolazamid, acetohexamid, glypizid, glimepirid, repaglinid, meglitinid; biguanidy: metformin, phenformin, buformin; α 2-antagonisty a imidazoliny: midaglizol, isaglidol, deriglitol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; jiné sekretatogy inzulinu: linoglirid, A-4166; glitazony: ciglitazon, pioglitazone, englitazon, troglitazon, darglitazon, rosiglitazon; agonisty PPAR-gamma; inhibitory oxidace mastných kyselin: klomoxir, etomoxir; inhibitory α -glukosidasy: akarbosu, miglitol, emiglital, voglibosu, MDL-25,637, kamiglibosu, MDL-73,945; β -agonisty: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; inhibitory fosfodiesterasy: L-386 398, činidla snižující hladinu lipidů: benfluorex; antiobezitní činidla: fenfluramin; vanadátové a vanadové komplexy (například

Naglivan^(R)) a peroxovanadové komplexy; antagonisty amylinu; antagonisty glukagonu; inhibitory glukoneogeneze; analoga a antagonisty somatostatinu; antilipolytická činidla; kyselinu nikotinovou, acipimox a WAG 994. Všechny kombinace činidel je možno podávat výše popsányi způsoby.

Kromě výše uvedených tříd a sloučenin je kompozice podle vynálezu za účelem léčení nebo prevence diabetes, resistance na insulin, diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hyperglykémie, hypercholesterolémie, hypertenze, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, aterosklerosy nebo tkáňové ischemie, zejména ischemie myokardu možno podávat v kombinaci s thyromimetickými sloučeninami, inhibitory aldosa reduktasy, antagonisty receptoru glukokortikodu, inhibitory NHE-1 nebo inhibitory sorbitol dehydrogenasy nebo jejich kombinacemi

Thyroidní hormony, zejména biologicky aktivní jodthyroniny, jsou všeobecně považovány za rozhodující pro normální vývoj a udržování metabolické homeostázy. Thyroidní hormony stimulují metabolismus cholesterolu na žlučové kyseliny a zvyšují lipolytické odpovědi tukových buněk na jiné hormony. V US patentech č. 4 766 121, 4 826 876, 4 910 305 a 5 061 798 jsou opsány určitá mimetika thyroidních hormonů (thyromimetika), totiž 3,5-dibrom-3'-[6-oxo-3(1H)-pyridazinylmethyl]thyroniny. V US patentu č. 5 284 971 jsou popsány určitá thyromimetická činidla snižující cholesterol, a to sloučeniny 4-(3-cyklohexyl-4-hydroxy nebo methoxyfenyl-sulfonyl)-3,5-dibromfenyloctové kyseliny. V US patentech č. 5 401 772, 5 654 468 a 5 569 674 jsou popsána určitá thyromimetika, která jsou činidly snižujícími lipidy, a to deriváty heterooctové kyseliny. Kromě toho jsou známy určité deriváty thyroidních hormonů odvozené od kyseliny oxamové. Například v článku N. Yokoyama et al., Journal of Medicinal

Chemistry, 38 (4): 695 až 707 (1995) je popsáno nahrazení skupiny $-CH_2$ v přirozeně se vyskytujícím metabolitu T_3 skupinou $-NH$, což vede k $-HNCOCO_2H$. Podobně v článku R. E. Steele et al., International Congressional Service (Atherosclerosis X) 1066: 321 až 324 (1995) a Z. F. Stephan et al., Atherosclerosis, 126: 53 až 63 (1996) jsou opsány určité deriváty oxamové kyseliny užitečné jako thyromimetická činidla snižující lipidy, které však postrádají nežádoucí účinky na srdce.

V kombinacích s kompozicemi podle vynálezu lze za účelem léčení nebo prevence diabetes, resistance na insulin, diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hyperglykémie, hypercholesterolémie, hypertenze, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, atherosklerosy nebo tkáňové ischemie možno použít všechny výše uvedené a jiné thyromimetické sloučeniny.

Kompozice podle vynálezu je také možno používat v kombinaci s inhibitory aldosa reduktasy. Inhibitory aldosa reduktasy tvoří třídu sloučenin, které vešly v širokou známost svou užitečností při prevenci a léčení stavů vyvolaných komplikacemi diabetes, jako je diabetická neuropatie a nefropatie. Takové sloučeniny jsou odborníkům v tomto oboru dobře známy a lze je snadno identifikovat standardními biologickými zkouškami. Například inhibitor aldosa reduktasy zopolrestat, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-ftalazinoctová kyselina, a příbuzné sloučeniny jsou popsány v US patentu č. 4 939 140 (Larson et al.).

Inhibitory aldosa reduktasy byly popsány pro použití při snižování hladiny lipidů u savců. Viz například US patent 4 492 706 (Kallai-sanfacon) a EP 0 310 931 A2 (Ethyl Corporation).

15.07.03

US patent č. 5 064 830 (Going) popisuje použití určitých inhibitorů aldosa reduktasy odvozených od oxoftalazinyloctové kyseliny, jako je zopolrestat, pro snižování hladiny kyseliny močové v krvi.

US patent č. 5 391 551 stejného majitele popisuje použití určitých inhibitorů aldosa reduktasy, jako zopolrestatu, pro snižování hladiny lipidů v krvi u lidí. Popis tohoto popisu uvádí, že terapeutická užitečnost je založena na léčení chorob vyvolaných zvýšenou hladinou triglyceridů v krvi, jako kardiovaskulárních poruch, jako trombózy, arteriosklerózy, infarktu myokardu a anginy pectoris. Přednostním inhibitorem aldosa reduktasy je 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]-methyl]-1-ftalazinoctová kyselina, také známá jako zopolrestat.

Pod pojmem "inhibitor aldosa reduktasy" se rozumějí sloučeniny, které inhibují biokonverzi glukosy na sorbitol, která je katalyzována enzymem aldosa reduktasou.

V kombinaci s kompozicemi podle vynálezu je možno použít jakéhokoliv inhibitoru aldosa reduktasy. Takovou inhibici odborník v tomto oboru snadno stanoví za použití standardních zkoušek (J. Malone, Diabetes, 29: 861 až 864, 1980, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Různé inhibitory aldosa reduktasy jsou uvedeny dále. Odborníkům v tomto oboru však budou známy ještě další inhibitory aldosa reduktasy užitečné v kompozicích a při způsobech podle tohoto vynálezu.

Aktivitu inhibitoru aldosa reduktasy ve tkáni je možno stanovit tak, že se zkouší množství inhibitoru aldosa reduktasy, které je potřebné pro snížení tkáňového sorbitolu (tj. inhibicí další produkce sorbitolu následkem blokování

aldosa reduktasy) nebo snížení tkáňové fruktosy (inhibici produkce sorbitolu následkem blokování aldosa reduktasy a následkem toho produkce fruktosy).

Jako příklady inhibitorů aldosa reduktasy, které jsou užitečné v kompozicích a při způsobech podle vynálezu, je tedy možno uvést:

1. 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-ftalazinooctovou kyselinu (ponalrestat, US 4 251 528);

2. N-[[(5-trifluormethyl)-6-methoxy-1-naftalenyl]-thioxomethyl]-N-methylglycin (tolrestat, US 4 600 724);

3. 5-[(Z,E)- β -methylcinnamyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidenooctovou kyselinu (epalrestat, US 4 464 382, US 4 791 126, US 4 831 045);

4. 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-chinazolinooctovou kyselinu (zenarestat, US 4 734 419 a 4 883 800);

5. 2R,4R-6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methylchroman-4-octovou kyselinu (US 4 883 410);

6. 2R,4R-6,7-dichlor-6-fluor-4-hydroxy-2-methylchroman-4-octovou kyselinu (US 4 883 410)

7. 3,4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-octovou kyselinu (US 4 771 050);

8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluor-2-benzothiazolyl)methyl]-2H-1,4-benzothiazin-2-octovou kyselinu (SPR-210, US 5 252 572);

18.07.03

9. N-[3,5-dimethyl-4-[(nitromethyl)sulfonyl]fenyl]-
-2-methylbenzenacetamid (ZD5522, US 5 270 342 a US 5 430 060);

10. (S)-6-fluorspiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-
-2,5'-dion (sorbini1, US 4 130 714);

11. d-2-methyl-6-fluorspiro(chroman-4',4'-imidazo-
lidin)-2',5'-dion (US 4 540 704);

12. 2-fluorspiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-
2',5'-dion (US 4 438 272);

13. 2,7-difluorspiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-
-2',5'-dion (US 4 436 745, US 4 438 272);

14. 2,7-difluor-5-methoxyspiro(9H-fluoren-9,4'-imi-
dazolidin)-2',5'-dion (US 4 436 745, US 4 438 272);

15. 7-fluorspiro(5H-indenol[1,2-b]pyridin-5,3'-
-pyrrolidin)-2,5'-dion (US 4 436 745, US 4 438 272);

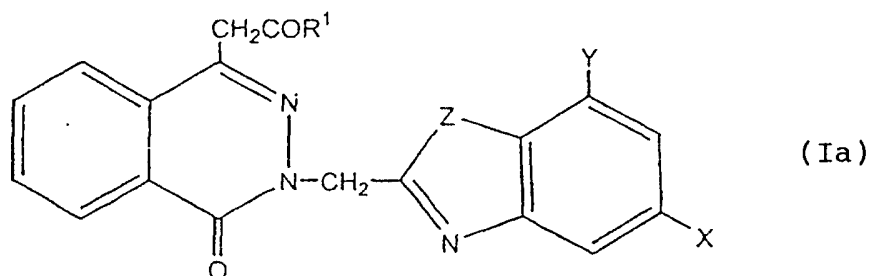
16. d-cis-6'-chlor-2',3'-dihydro-2'-methylspiro-
(imidazolidin-4,4'-4'-H-pyrano(2,3-b)pyridin)-2,5-dion
(US 4 980 357);

17. spiro[imidazolidin-4,5'(6H)chinolin]-2,5-dion-
-3'-chlor-7',8'-dihydro-7'-methyl-(5'-cis) (US 5 066 659);

18. (2S,4S)-6-fluor-2',5'-dioxospiro(chroman-4,4'-
-imidazolidin)-2-karboxamid (US 5 447 946) a

19. 2-[(4-brom-2-fluorfenyl)methyl]-6-fluorspiro-
[isochinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)tetron
(ARI-509, US 5 037 831)

Jako příklady jiných inhibitorů aldosa reduktasy je možno uvést sloučeniny obecného vzorce Ia



kde

Z představuje kyslík nebo síru;

R¹ představuje hydroxyskupinu nebo skupinu, kterou je možno odstranit in vivo za vzniku sloučeniny obecného vzorce Ia, kde R¹ představuje hydroxyskupinu; a

X a Y jsou stejné nebo různé a představují každý nezávisle vodík, trifluormethylskupinu, fluor nebo chlor;

a jejich farmaceuticky vhodné soli a jejich proléčiva.

Z výše uvedených inhibitorů aldosa reduktasy se dává přednost sloučeninám číslo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 a 17 a následujícím sloučeninám obecného vzorce Ia:

20. 3,4-dihydro-3-(5-fluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R¹ = hydroxy, X = F, Y = H]

21. 3-(5,7-difluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R¹ = hydroxy, X = Y = F];

22. 3-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = Cl, Y = H];

23. 3-(5,7-dichlorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = Y = Cl];

24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzoxazol-2-ylmethyl)ftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = CF_3 , Y = H];

25. 3,4-dihydro-3-(5-fluorbenzoxazol-2-ylmethyl)-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = F, Y = H];

26. 3-(5,7-difluorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = Y = F];

27. 3-(5-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = Cl, Y = H];

28. 3-(5,7-dichlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctové kyselině [R^1 = hydroxy, X = Y = Cl] a

29. zopolrestatu, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-ftalazinocové kyselině [R^1 = hydroxy, X = trifluormethyl, Y = H].

Ve sloučeninách 20 až 23 a 29 Z představuje síru a ve sloučeninách 24 až 28 Z představuje kyslík.

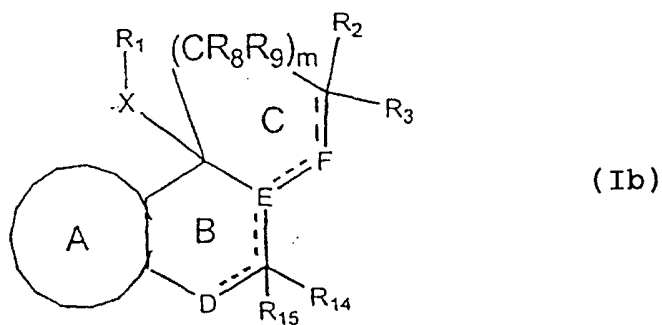
Z výše uvedené podskupiny přednostních sloučenin se větší přednost dává sloučeninám 20 až 29 a zvláštní přednost se dává sloučenině 29.

Z inhibitorů aldosa reduktasy se dává přednost zejména 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-1-ftalazinoctové kyselině. Způsoby výroby inhibitorů aldosa reduktasy lze nalézt v PCT přihlášce zveřejněné jako WO 99/26659.

V kombinacích se sloučeninami podle vynálezu lze za účelem léčení nebo prevence diabetes, resistance na insulin, diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hyperglykémie, hypercholesterolémie, hypertenze, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, aterosklerosy nebo tkáňové ischemie možno použít všechny výše uvedené a jiné inhibitory aldosa reduktasy.

Kompozice podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s antagonisty receptoru glukokortikoidu. Receptor glukokortikoidu (GR) je přítomen v buňkách citlivých na glukokortikoid - nachází se v cytosolu těchto buněk v neaktivním stavu až do stimulace agonitou. Po stimulaci je receptoru glukokortikoidu translokován do buněčného jádra, kde specificky interaguje s DNA a/nebo proteinem (proteiny) a reguluje transkripci glukokortikoidově responsivním způsobem. Jako dva příklady proteinů, které interagují s receptorem glukokortikoidu je možno uvést transkripční faktory API a NF κ -B. Takové interakce vedou k inhibici transkripce mediované API a NF κ -B a jsou považovány za zodpovědné za protizánětlivou aktivitu endogenně podávaných glukokortikoidů. Kromě toho mohou glukokortikoidy také vyvolávat fyziologické účinky nezávislé na transkripci v jádru. Jako biologicky relevantní agonisty receptoru glukokortikoidu je možno uvést kortisol a kortikosteron.

Existuje řada syntetických agonistů receptoru glukokortikoidu, jako dexamethason, prednison a přednisilon. Podle definice se antagonisté receptoru glukokortikoidu vážou k receptoru a zabraňují agonistům receptoru glukokortikoidu ve vazbě a vyvolávání procesů zprostředkovaných GR, jako je transkripce. Neselektivním antagonistou receptoru glukokortikoidu je například látka RU486. Antagonistu GR je možno použít při léčení chorob souvisejících s nadbytkem nebo nedostatkem glukokortikoidů v organismu. Jako takových je možno jich použít při léčení obezity, diabetes, kardiovaskulárních chorob, hypertenze, syndromu X, deprese, úzkosti, glaukomu, infekcí virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) nebo syndromu získané imunitní nedostatečnosti (AIDS), neurodegenerativních chorob (například Alzheimerovy nebo Parkinsonovy), pro zlepšení kognitivních funkcí, léčení Cushingova syndromu, Addisonovy choroby, osteoporosy, křehkosti, zánětlivých chorob (jako osteoarthritis, rheumatoidní arthritis, asthma a rhinitis), testování funkce nadledvinek, léčení virových infekcí, imunitní nedostatečnosti, imunomodulaci, léčení autoimunitních chorob, alergií, hojení ran, léčení kompulsivního chování, multilékové resistance, závislosti, psychosy, anorexie, kachexie, posttraumatického stresového syndromu, pooperační fraktury kosti, klinického katabolismu a prevenci svalové slabosti. Jako příklady antagonistů GR, které je možno používat v kombinaci se sloučeninou podle vynálezu je možno uvést sloučeniny obecného vzorce Ib

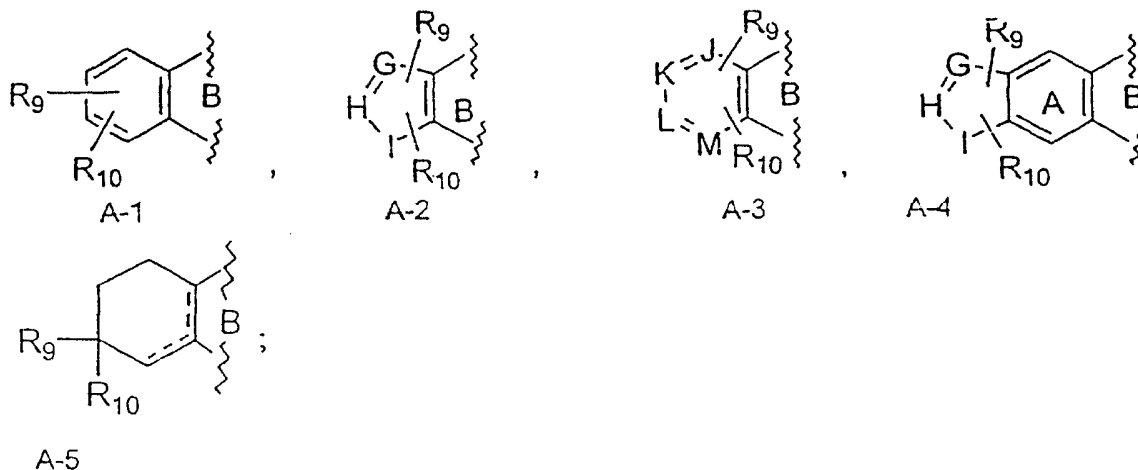


kde

m představuje číslo 1 nebo 2;

prerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A je zvolen ze souboru sestávajícího ze skupin vzorce A-1 až A-5



D představuje skupinu CR_7 , CR_7R_{16} , N, NR_7 nebo O;

E představuje C, CR_6 nebo N;

F představuje CR_4 , CR_4R_5 nebo O;

G, H a I dohromady se 2 atomy uhlíku kruhu A nebo 2 atomy uhlíku kruhu B tvoří pětičlenný heterocyklický kruh, který obsahuje jeden nebo více atomů dusíku, kyslíku nebo síry, přičemž na kruh připadá nejvýše jeden atom kyslíku a síry;

J, K, L a M dohromady se 2 atomy uhlíku kruhu B tvoří šestičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více atomů dusíku;

X a) chybí nebo představuje b) $-CH_2-$, c) $-CH(OH)-$ nebo d) $-C(O)-$;

R_1 představuje a) -H, b) -Z-CF₃, c) -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, d) -alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, e) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku, f) -CHO, g) -CH=N-OR₁₂, h) -Z-C(O)OR₁₂, i) -Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, j) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-het, k) -Z-NR₁₂R₁₃, l) -Z-NR₁₂het, m) -Z-het, n) -Z-O-het, o) -Z-aryl', p) -Z-O-aryl', q) -CHOH-aryl' nebo r) -C(O)-aryl', přičemž aryl' v substituentech a) až r) je substituován nazávisle 0, 1 nebo 2 substituenty zvolenými ze souboru sestávajícího z -Z-OH, -Z-NR₁₂R₁₃, -ZNR₁₂-het, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -C(O)OH, -C(O)-het, -NR₁₂-C(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -NR₁₂-C(O)-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkenylové části, -NR₁₂-C(O)-alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku v alkynylové části, -NR₁₂-C(O)-Z-het, -CN, -Z-het, -O-alkyl-C(O)-NR₁₂R₁₃ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -O-alkyl-C(O)O-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v první a 1 až 6 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, -NR₁₂-Z-C(O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -N(Z-C(O)O-alkyl)₂ s 1 až 6 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, -NR₁₂-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-SO₂R₁₃, -NR₁₂-SO₂-het, -C(O)H, -Z-NR₁₂-Z-O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -Z-NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, -Z-N(Z-O-alkyl)₂ s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, -SO₂R₁₂, -SOR₁₂, -SR₁₂, -SO₂NR₁₂R₁₃, -O-C(O)-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, -O-SO₂-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, -halogen nebo -CF₃;

Z při každém svém výskytu představuje nezávisle a) -alkyl s 0 až 6 atomy uhlíku, b) -alkenyl se 2 až 6

atomy uhlíku nebo c) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku;

- R_2 představuje a) -H, b) -halogen, c) -OH, d) -alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou 0 nebo 1 skupinou -OH, e) $-NR_{12}R_{13}$, f) -Z-C(O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, g) -Z-C(O)NR₁₂R₁₃, h) -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, i) -Z-O-C(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, j) -Z-O-alkyl-C(O)-NR₁₂R₁₃ s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, k) -Z-O-alkyl-C(O)-O-alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v první a 1 až 6 atomy uhlíku ve druhé alkylové části, l) -O-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, m) -O-alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku, n) -O-Z-het, o) -COOH, p) -C(OH)R₁₂R₁₃ nebo q) -Z-CN;
- R_3 představuje a) -H, b) -alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku, z nichž 1 nebo 2, odlišné od spojujícího atomu uhlíku, jsou popřípadě nahrazeny 1 nebo 2 heteroatomy nezávisle zvolenými z atomů síry, kyslíku a dusíku, přičemž každý atom uhlíku je substituován 0, 1 nebo 2 substituenty R_Y , c) -alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku substituovaný 0, 1 nebo 2 substituenty R_Y , d) -alkynyl se 2 až 10 atomy uhlíku, z nichž jeden, odlišný od spojujícího atomu uhlíku, je popřípadě nahrazen jedním atomem kyslíku, přičemž každý atom uhlíku je substituován 0, 1 nebo 2 substituenty R_Y , e) -CH=C=CH₂, f) -CN, g) -cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, h) -Z-aryl, i) -Z-het, j) -C(O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, k) -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, l) -Z-S-R₁₂, m) -Z-S(O)-R₁₂, n) -Z-S(O)₂-R₁₂, o) -CF₃, p) -NR₁₂O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo q) -CH₂OR_Y;

přičemž jeden z R_2 a R_3 chybí, v případě, že mezi CR_2R_3 v poloze 7 a zbytkem F v poloze 8 kruhu C je dvojná vazba;

R_y při každém svém výskytu představuje nezávisle a)
-OH, b) -halogen, c) -Z- CF_3 , d) -Z-DR(alkyl) $_2$ s 1
až 3 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, e)
-CN, f) -NR $_{12}$ R $_{13}$, g) -cykloalkyl se 3 až 6 atomy
uhlíku, h) -cykloalkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku, i)
-alkylaryl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,
j) -het nebo k) -N $_3$;

nebo

R_2 a R_3 jsou brány dohromady za vzniku a) =CHR $_{11}$, b) =NOR $_{11}$,
c) =O, d) =N-NR $_{12}$, e) =N-NR $_{12}$ -C(O)-R $_{12}$, f) oxiranyl
nebo g) 1,3-dioxolan-4-yl;

R_4 a R_5 při každém svém výskytu představují nezávisle a)
-H, b) -CN, c) -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku substi-
tuovaný 0 až 3 atomy halogenu; d) -alkenyl se 2 až
6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu,
e) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0
až 3 atomy halogenu, f) -O-alkyl s 1 až 6 atomy
substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, f) -O-alkenyl
se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy
halogenu, h) -O-alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku
substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, i) halogen, j)
-OH, k) cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo l)
cykloalkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku; nebo

R_4 a R_5 jsou brány dohromady za vzniku =O;

R_6 představuje a) -H, b) -CN, c) -alkyl s 1 až 6 atomy
uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, d)
-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až

3 atomy halogenu, e) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu nebo f) -OH;

R_7 a R_{16} při každém svém výskytu představuje nezávisle a) -H, b) -halogen, c) -CN, d) -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, e) -alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu nebo f) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, přičemž R_7 je odlišný od -CN nebo -halogenu, když D představuje NR_7 ; nebo

R_7 a R_{16} jsou brány dohromady za vzniku =O;

R_8 , R_9 , R_{14} a R_{15} při každém svém výskytu představuje nezávisle a) -H, b) -halogen, c) alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, d) -alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, e) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 atomy halogenu, f) -CN, g) -cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, h) -cykloalkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku, i) -OH, j) -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, k) -O-alkenyl s 1 až 6 atomy uhlíku, l) -O-alkynyl s 1 až 6 atomy uhlíku, m) $-NR_{12}R_{13}$, n) $-C(O)OR_{12}$ nebo o) $-C(O)NR_{12}R_{13}$; nebo

R_8 a R_9 na kruhu C jsou brány dohromady za vzniku =O, přičemž pokud m představuje číslo 2, pouze jedna jednotka R_8 a R_9 je brána dohromady za vzniku =O; nebo

R_{14} a R_{15} jsou brány dohromady za vzniku =O, přičemž pokud R_{14} a R_{15} jsou brány dohromady za vzniku =O, potom D je odlišný od CR_7 a E je odlišný od C;

R₁₀

představuje a) -alkyl s 1 až 10 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z -halogenu, -OH a -N₃, b) -alkenyl se 2 až 10 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z -halogenu, -OH a -N₃, c) -alkynyl se 2 až 10 atomy uhlíku substituovaný 0 až 3 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru sestávajícího z -halogenu, -OH a -N₃, d) -halogen, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z-NR₁₂R₁₃, i) -Z-C(O)-het, j) -Z-C(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, k) -Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, l) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-CN, m) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-het, n) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-aryl, o) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃, p) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, r) -Z-C(O)O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, q) -alkyl-het s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, t) -Z-O-alkyl-aryl s 0 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, u) -Z-O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 2 substituenty R_x, v) -Z-O-alkyl-CH(O) s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, w) -Z-O-alkyl-NR₁₂-het s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z-NR₁₂R₁₃, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, d1) -Z-O-Z-C(S)-NR₁₂R₁₃, e1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, f1) -Z-O-Z-alkyl-C(O)-NR₁₂R₁₃ s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, g1) -Z-O-Z-C(O)-O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, j1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-OH, k1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃, l1), -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-Z-het, m1)

-Z-O-Z-C(=NR₁₂)(NR₁₂R₁₃), o1)
 -Z-O-Z-C(=NOR₁₂)(NR₁₂R₁₃), p1)
 -Z-NR₁₂-C(O)-O-Z-NR₁₂R₁₃, q1) -Z-S-C(O)-NR₁₂R₁₃,
 r1) -Z-O-SO₂-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové
 části, s1) -Z-O-SO₂-aryl, t1) -Z-O-SO₂-NR₁₂R₁₃, u1)
 -Z-O-SO₂-CF₃, v1) -Z-NR₁₂C(O)OR₁₃ nebo w1)
 -Z-NR₁₂C(O)R₁₃; nebo

R₉ a R₁₀ na zbytku A-5 jsou brány dohromady za vzniku a) =O
 nebo b) =NOR₁₂;

R₁₁ představuje a) -H, b) -alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku,
 c) -cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo d)
 -alkyl-aryl s 0 až 3 atomy uhlíku v alkylové části;

R₁₂ a R₁₃ při každém svém výskytu představuje každý
 nezávisle a) -H, b) -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, z
 nichž 1 nebo 2, které nejsou spojujícím atomem
 uhlíku, jsou popřípadě nahrazeny 1 nebo 2
 heteroatomy nezávisle zvolenými z atomů síry,
 kyslíku a dusíku, přičemž každý z atomů uhlíku je
 substituován 0 až 6 atomy halogenu, c) -alkenyl se
 2 až 6 atomy uhlíku substituovaný 0 až 6 atomy
 halogenu nebo d) -alkynyl s 1 až 6 atomy uhlíku, z
 nichž jeden, který je odlišný od spojujícího atomu
 uhlíku, je popřípadě nahrazen jedním atomem
 kyslíku, přičemž každý atom uhlíku je substituován
 0 až 6 atomy halogenu; nebo

R₁₂ a R₁₃ jsou brány dohromady za vzniku 1,3-dioxolanyl-
 skupiny;

aryl představuje a) fenylskupinu substituovanou 0 až 3
 substituenty R_x, b) naftylskupinu substituovanou 0

až 3 substituenty R_x nebo c) bifenylskupinu substituovanou 0 až 3 substituenty R_x ;

het představuje 5-, 6- nebo 7-členný nasycený, zčásti nasycený nebo nenasycený kruh, který obsahuje jeden až tři heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z atomů dusíku, kyslíku a síry; a zahrnuje jakoukoliv bicyklickou skupinu, v níž je kterýkoliv z výše uvedených heterocyklických kruhů anelován k benzenovému kruhu nebo jinému heterocyklu; přičemž atom dusíku může být v oxidovaném stavu za vzniku N-oxidové formy; a substituovaný 0 až 3 substituenty R_x ;

R_x nezávisle při každém svém výskytu představuje a) -halogen, b) -OH, c) -alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, d) -alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, e) -alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku, f) -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, g) -O-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, h) -O-alkynyl se 2 až 6 atomy uhlíku, l) -Z-SOR₁₂, m) -Z-SR₁₂, n) -NR₁₂-SO₂R₁₃, o) -NR₁₂-C(O)-R₁₃, p) -NR₁₂-OR₁₃, q) -SO₂-NR₁₂R₁₃, r) -CN, s) -CF₃, t) -C(O)-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, u) =O, v) -Z-SO₂-fenyl nebo w) -Z-SO₂-het';

aryl' představuje fenylskupinu, naftylskupinu nebo bifenylskupinu

het' představuje 5-, 6- nebo 7-členný nasycený, zčásti nasycený nebo nenasycený kruh obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle zvolené ze souboru sestávajícího z atomů dusíku, kyslíku a síry; a zahrnuje jakoukoliv bicyklickou skupinu, v níž je kterýkoliv z výše uvedených heterocyklických kruhů anelován k benzenovému kruhu nebo jinému heterocyklu;

příčemž

(1) $X-R_1$ je odlišný od vodíku nebo methylskupiny;

(2) když R_9 a R_{10} jsou substituenty na kruhu A, potom jsou odlišné od mono- nebo dimethoxyskupiny;

(3) když R_2 a R_3 jsou brány dohromady za vzniku $=CHR_{11}$ nebo $=O$, kde R_{11} představuje -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, potom $-X-R_1$ je odlišný od alkylskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku;

(4) když R_2 a R_3 , brány dohromady, představují $C=O$ a R_9 představuje vodík na kruhu A; nebo když R_2 představuje hydroxyskupinu, R_3 představuje vodík a R_9 představuje vodík na kruhu A, potom R_{10} je odlišný od skupiny vzorce -O-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo -O-CH₂-fenyl v poloze 2 kruhu A;

(5) když $X-R_1$ představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkynylskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, R_9 a R_{10} jsou odlišné od monohydroxyskupiny nebo skupiny $=O$, včetně její diolové formy, v případě, že jsou brány dohromady; a

(6) když X chybí, R_1 je odlišný od zbytku obsahujícího heteroatom nezávisle zvolený z atomů dusíku, kyslíku a síry přímo vázanému ke spojení kruhu B a kruhu C;

a jejich isomery, proléčiva těchto sloučenin nebo isomerů a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin, isomerů nebo proléčiv. (Viz US předběžnou patentovou přihlášku č. 60/132 130).

V kombinacích se sloučeninami podle vynálezu lze za účelem léčení nebo prevence diabetes, resistance na insulin,

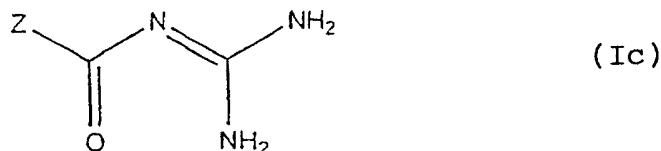
diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hyperglykémie, hypercholesterolémie, hypertenze, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, atherosklerosy nebo tkáňové ischemie možno použít všechny výše uvedené a jiné antagonisty receptoru glukokortikoidu.

Kompozice podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s inhibitory sorbitol dehydrogenasy. Inhibitory sorbitol dehydrogenasy snižují hladinu fruktosy a používá se jich pro léčení nebo prevenci diabetických komplikací, jako neuropatie, retinopatie, nefropatie, kardiomyopatie, mikroangiopatie a makroangiopatie. V US patentech č. 5 728 704 a 5 866 578 jsou popsány sloučeniny a způsoby pro léčení nebo prevenci diabetických komplikací prostřednictvím inhibice enzymu sorbitol dehydrogenasy.

V kombinacích se sloučeninami podle vynálezu lze za účelem léčení nebo prevence diabetes, resistance na insulin, diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hyperglykémie, hypercholesterolémie, hypertenze, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, atherosklerosy nebo tkáňové ischemie možno použít všechny výše uvedené a jiné inhibitory sorbitol dehydrogenasy.

Kompozice podle vynálezu je také možno podávat v kombinaci s inhibitory sodíko-vodíkových měničů typu 1 (NHE-1). Inhibitorů NHE-1 je možno používat při snižování tkáňového poškození vyvolaného ischemií. Hlavní zájem je soustředěn na tkáňové poškození, k němuž dochází následkem ischemie ve tkáni srdce, mozku, jater, ledvin, plic, střev, kosterního svalstva, sleziny, slinivky, nervů, míchy, retiny, vaskulatury nebo intestinální tkáni. Inhibitory NHE-1 je také možno podávat při prevenci perioperačního ischemického poškození myokardu.

Jako příklady inhibitorů NHE-1 je možno uvést sloučenin obecného vzorce Ic



kde

- Z je vázaný přes atom uhlíku a představuje pěti-členný, diaza, dinenasycený kruh obsahující dva sousedící atomy dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-, di- nebo trisubstituovaný až třemi substituenty nezávisle zvolenými z R^1 , R^2 a R^3 ; nebo
- Z je vázaný přes atom uhlíku a představuje pěti-členný, triaza, dinenasycený kruh, který je popřípadě mono- nebo disubstituovaný až dvěma substituenty nezávisle zvolenými z R^4 a R^5 ;
- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 každý nezávisle představuje vodík, hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíkův cykloalkylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alifatických částí, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterýkoliv z výše uvedených alkylových zbytků s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje 1 až 9 atomů fluoru; a přičemž alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

cykloalkylskupina se 2 až 4 atomy uhlíku je popřípadě monosubstituována nebo nezávisle disubstituována hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části; a uvedená cykloalkylskupina se 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje 1 až 7 atomů fluoru,

kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondenzovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených tříčlenných až šestičlenných kruhů, bráno nezávisle, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

přičemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou kruzích, je-li bicyklický, na uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou

skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy- karbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkyl- karbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, sulfanylskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku, jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 , jsou popřípadě monosubstituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až

7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkyl-sulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, amino-skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkyl-karbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, sulfanyl-skupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkyl-aminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru;

jejich proléčiva a farmaceuticky vhodné soli těchto sloučenin a proléčiv. (Viz PCT patentovou přihlášku PCT/IB99/00206.)

V kombinacích se kompozicemi podle vynálezu lze za účelem léčení nebo prevence diabetes, resistance na insulin, diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické retinopatie, katarakty, hyperglykémie, hypercholesterolémie, hypertenze, hyperinsulinémie, hyperlipidémie, atherosklerosy nebo tkáňové ischemie možno použít všechny výše uvedené a jiné inhibitory NHE-1.

Další znaky a provedení tohoto vynálezu budou zřejmá z následujících příkladů provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

V tomto příkladu je popsána příprava amorfnní tuhé disperze GPI, [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxypropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny ("léčivo 1"), jehož rozpustnost ve vodě je od 60 do 80 µg/ml a rozpustnost v MFD roztoku 183 µg/ml. Disperze 25 % hmotn. léčiva 1 a 75 % hmotn. polymeru se připraví tak, že se nejprve léčivo 1 v acetonovém rozpouštědle smísí se "středně jemným" (AQUOT-MF) celulosovým enterickým polymerem HPMCAS (vyrobený firmou Shin Etsu) za vzniku roztoku. Výsledný roztok obsahuje 1,25 % hmotn. léčiva 1, 3,75 % hmotn. HPMCAS a 95 % hmotn. acetonu. Tento roztok se vysuší rozprašováním tak, že se rozprašovací sprej za použití dvoufluidní hubice s vnějším směřováním za tlaku 0,26 MPa při rychlosti dodávky 175 až 180 g/min zavádí do nerezové komory rozprašovací sušárny Niro XP, přičemž na vstupu se udržuje teplota 180°C a na výstupu 69°C.

Výsledná amorfnní tuhá disperze vysušená rozprašováním sušením (SDD) se shromáždí za použití cyklónu a poté vysuší v rozpouštědlové lískové sušárně Gruenberg tak, že se částice vysušené rozprašováním navrství na lísky vyložené polyethylenem ve vrstvě o tloušťce nepřesahující 1 cm a suší alespoň 8 hodin při 40°C.

P ř í k l a d y 2 a ž 7

Příklady 2 až 7 se provádějí způsobem popsaným v příkladu 1 s tím rozdílem, že se použije různých dispersních polymerů a různých množství léčiva a polymerů, které jsou uvedeny v tabulce 1. SDD podle příkladu 2 se připraví za použití rozprašovací sušárny Niro PSD-1. SDD podle příkladu

3 až 7 se připraví v "mini" rozprašovací sušárně, která sestává z rozprašovače v horním uzávěru vertikálně orientované trubky z nerezové oceli. Rozprašovačem je dvoufluidní hubice (Spraying Systems Co. kapalinový uzávěr 1650 a vzduchový uzávěr 64), do níž se dodává rozprašovací plyn o teplotě 100°C při průtoku 15 g/min a kapalina o teplotě místnosti při průtoku 1 g/min za použití injekční pumpy. Na dolní konec trubky se připevní filtrační papír s podpůrným sítem, na kterém se shromažďuje látka vysušená rozprašováním, což umožní odchod dusíku a odpařeného rozpouštědla.

T a b u l k a 1

Př. č.	Léčivo	Hmotnost léčiva	Polymer*	Hmotnost polymeru	Koncentrace léčiva v disperzi (% hmotn.)	Rozpouštědlo	Hmotnost rozpouštědla (g)	Rozprašovací sušárna
1	1	991 g	HPMCAS-MF	300 g	25	aceton	101,670	Niro XP
2	1	30 g	HPMCAS-MF	30 g	50	aceton	2,340	Niro PSD-1
3	1	25 g	HPMC	75 mg	25	aceton	10	Mini
4	1	25 g	PVP	75 mg	25	aceton	10	Mini
5	1	25 g	CAP	75 mg	25	aceton	10	Mini
6	1	25 g	CAT	75 mg	25	aceton	10	Mini
7	1	25 g	HPMCP	75 mg	25	aceton	10	Mini

* Označení polymerů: HPMCAS = hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát, HPMC = hydroxypropyl methyl celuloza, PVP = polyvinylpyrrolidon, CAP = celuloza acetát ftalát, CAT = celuloza acetát trimelitát, HPMCP = hydroxypropyl methyl celuloza ftalát

P ř í k l a d y 8 a 9

Při postupu podle příkladu 8 se roztok polymer :
léčivo v rotačním odpařováku odpaří do sucha. Roztok sestává

z 7,5 % hmotn. léčiva 1, 7,5 % hmotn. HPMCAS-MF, 80,75 % hmotn. acetonu a 4,25 % hmotn. vody. Roztok se předloží do nádoby s kulatým dnem. Nádobou se otáčí rychlostí asi 150 min⁻¹ ve vodní lázni o teplotě 40°C za sníženého tlaku (asi 0,01 MPa). Výsledná tuhá disperze se z nádoby vyjme ve formě granulí a použije se jí bez dalšího zpracování.

Při postupu podle příkladu 9 se roztok obsahující 2,5 % hmotn. léčiva 1, 7,5 % hmotn. HPMCAS-MF a 90 % hmotn. rozpouštědla (5% hmotn. voda v acetonu) rozprašováním nanese na perly Nu-Core (250/355 µm, 45/60 mesh), čímž se dosáhne vytvoření vrstvy amorfni tuhé disperze léčiva a polymeru na povrchu perel. Analýzou se zjistí, že potažené perly obsahují 3,9 % hmotn. léčiva 1.

Léčivo, polymer a rozpouštědla, kterých se používá při postupech podle příkladů 8 a 9 jsou uvedena v tabulce 2.

T a b u l k a 2

Př. č.	Léčivo	Hmotnost léčiva (g)	Polymer [*]	Hmotnost polymeru (g)	Koncentrace léčiva v disperzi (% hmotn.)	Rozpouštědlo	Hmotnost rozpouštědla (g)
8	1	1,875	HPMCAS-MF (odpaření v rotačním odpařováku)	1,875	50	5% hmotn. voda v acetonu	21,25
9	1	20	HPMCAS-MF (potažené perly)	60	25	5% hmotn. voda v acetonu	720

S r o v n á v a c í p ř í k l a d y 1 a 2

Srovnávací kompozici Kontrola 1 představuje 3,6 mg krystalického léčiva 1 a srovnávací kompozici Kontrola 2 představuje 3,6 mg amorfni formy léčiva 1.

P ř í k l a d 1 0

Hodnocení vlastností amorfni disperzí podle příkladů 1 až 9 oproti Kontrole 1 a 2 se provádí za použití in vitro disolučních zkoušek. Disoluční vlastnosti SDD podle příkladu 1 se hodnotí in vitro disoluční zkouškou za použití mikrocentrifugačního postupu. Při této zkoušce se do mikrocentrifugační zkumavky předloží 14,4 mg SDD podle příkladu 1. Zkumavka se umístí do sonikační lázně o teplotě 37°C a k jejímu obsahu se přidá 1,8 ml fosforečnanového pufovaného solného roztoku (PBS) o pH 6,5 a 290 mOsm/kg. Vzorky se rychle promíchají za použití vířivého mísiče (asi 60 sekund) a poté 1 minutu centrifugují při 13 000 G a 37°C. Odeberou se vzorky supernatantu, které se v poměru 1 : 6 (objemově) zředí methanolem a analyzují vysoce účinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Obsah zkumavek se promíchá za použití vířivého mísiče a při 37°C nechá nerušeně stát až do odebrání dalšího vzorku. Vzorky se odebírají v čase 4, 10, 20, 40, 90 a 1200 minut.

Vlastnosti kompozic podle příkladu 2 až 8 se podobně hodnotí in vitro disolučními zkouškami za použití stejného mikrocentrifugačního postupu, jaký je popsán výše. Dávka pro každou z těchto zkoušek je 2000 µg/ml. Výsledky zkoušek disoluce jsou uvedeny v tabulce 3.

Vlastnosti amorfni disperzí podle příkladu 9 se zkouší na použití stejného mikrocentrifugačního postupu s

15.07.03

tím rozdílem, že se 2,5 g potažených perel přidá k 50 ml PBS (čímž se dosáhne dávky 2000 µg/ml).

Disoluční zkoušky Kontroly 1 a 2 se také provádějí za použití stejného mikrocentrifugačního postupu s tím rozdílem, že se použije 3,6 mg krystalického nebo amorfního léčiva 1.

T a b u l k a 3

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)
1	0	0	0
	4	635	1 300
	10	644	5 100
	20	711	11 900
	40	769	26 700
	90	844	67 000
	1200	1290	1 251 400
2	0	0	0
	4	601	1 200
	10	625	4 900
	20	653	11 300
	40	624	24 000
	90	693	57 000
	1200	548	745 700
3	0	0	0
	3	544	1 100
	10	558	4 400
	20	558	9 980
	40	552	21 100
	90	565	49 000
	1200	397	582 900
4	0	0	0
	3	526	1 100
	10	637	4 500
	20	649	11 000
	40	651	24 000
	90	688	57 400
	1200	409	666 300
5	0	0	0
	3	2066	4 100
	10	2035	16 400
	20	2075	37 000
	40	1965	77 400
	90	1845	173 600
	1200	255	1 338 100
6	0	0	0
	3	2040	4 100
	10	1777	15 500
	20	1704	32 900
	40	1483	64 800
	90	427	112 600
	1200	257	492 200
7	0	0	0
	3	1036	2 100
	10	1277	9 000
	20	1246	21 600
	40	1217	46 300
	90	503	89 300
	1200	350	562 700

15.07.03

8	0	0	0
	4	134	270
	10	197	1 300
	20	248	3 500
	40	308	9 100
	90	378	26 200
	1200	591	564 000
9	0	0	0
	4	412	820
	10	491	3 500
	20	523	8 600
	40	561	19 400
	90	617	48 900
	180	752	110 500
	1200	967	928 000
Kontrola 1	0	0	0
	4	130	260
	10	149	1 100
	20	139	2 500
	40	149	5 400
	90	147	12 800
	1200	125	163 800
Kontrola 2	0	0	0
	4	586	1 200
	10	473	4 400
	20	220	7 800
	40	182	11 700
	90	167	20 600
	180	158	35 200
	1200	203	225 900

Výsledky in vitro disolučního zkoušek jsou shrnuty v tabulce 4, v níž je uvedena maximální koncentrace léčiva 1 v roztoku během prvních 90 minut zkoušky ($C_{\max,90}$), plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase po 90 minutách (AUC_{90}) a koncentrace v čase 1200 minut (C_{1200}).

T a b u l k a 4

Příklad číslo	Dávka ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\text{max},90}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/ml}$)
1	2000	844	67 000	1290
2	2000	693	57 000	548
3	2000	565	49 000	397
4	2000	688	57 400	409
5	2000	2075	172 600	255
6	2000	2040	112 600	257
7	2000	1277	89 300	350
8	2000	378	26 200	591
9	2000	617	48 900	967
Kontrola 1	2000	149	12 800	125
Kontrola 2	2000	586	20 600	203

Výsledky shrnuté v tabulce 4 ukazují, že vlastnosti SDD podle příkladů 1 až 9 jsou o mnoho lepší než vlastnosti samotného krystalického léčiva (Kontrola 1) [hodnoty $C_{\text{max},90}$ v rozmezí od 2,5- do 13,9-násobku hodnoty krystalického léčiva, Kontroly 1, a hodnoty AUC_{90} v rozmezí od 2- do 13,4-násobku hodnoty krystalického léčiva, Kontroly 1]. Co se týče samotného amorfního léčiva, disperze podle příkladů 1 až 9 vykazaly AUC_{90} v rozmezí od 1,27- do 8,4-násobku samotného amorfního léčiva, Kontroly 2.

P ř í k l a d 1 1

Tento příklad ilustruje zlepšení vlastností amorfni disperze léčiva 1 a polymeru zvyšujícího koncentraci oproti krystalické formě léčiva 1 in vivo. SDD pro příklad 11 se připraví způsobem popsáným v příkladu 1. SDD se formuluje jako perorální prášek pro přípravu suspenze (OPC) (suspenze se připraví tak, že se 1,2 g SDD suspenduje v 100 ml 0,5% hmotn. roztoku Polysorbate 80 ve sterilní vodě). Tento OPC, který obsahuje 300 mg účinného léčiva 1, se perorálně podá zdravým lidem ($n = 4$). Dávkovací nádoba se dvakrát promyje

100 ml sterilní vody a její obsah se perorálně podá subjektům. Jako kontroly (Kontrola 3) se použije OPC připraveného za použití ekvivalentního množství krystalické formy léčiva 1. Výsledky těchto in vivo zkoušek jsou uvedeny v tabulce 5, která obsahuje hodnoty maximální koncentrace léčiva v plasmě, dobu dosažení této maximální koncentrace a AUC v plasmě v době 0 až 24 hodin.

T a b u l k a 5

Příklad číslo	Dávka (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	Doba do $C_{\max}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
11	300	$8,4 \pm 4,1$	$2,5 \pm 0,6$	$46 \pm 7,6$
Kontrola 3	300	$1,3 \pm 0,3$	$2,3 \pm 1,3$	$7,4 \pm 3,3$

Jak je zřejmé z tabulky 5, OPC podle příkladu 11 ve srovnání s OPC Kontrola 3 vykazuje zlepšené vlastnosti, což dokládá výhodu použití amorfnní disperze GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci. Hodnota $C_{\max}$ OPC podle příkladu 11 je 6,5-násobkem hodnoty $C_{\max}$ Kontroly 3, ale navíc AUC_{0-24} OPC podle příkladu 11 je 6,21-násobkem hodnoty AUC_{0-24} Kontroly 3.

P ř í k l a d y 1 2 a ž 1 7

Tyto příklady dokládají užitečnost amorfnní disperze GPI podle vynálezu, kde GPI je jiná sloučenina, totiž [1S-benzyl-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-oxoethyl]amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (léčivo 2), jehož rozpustnost ve vodě je $14,6 \mu\text{g/ml}$. Při postupu podle příkladu 12 se připraví roztok obsahující 0,5 % hmotn. léčiva 2 a 0,5 % hmotn. HPMCAS-LF v acetonu. Tento roztok se vhání do "mini" rozprašovací sušárny pomocí injekční pumpy rychlostí 1,3

15.07.03

ml/min. Roztok obsahující polymer se rozprašuje hubicí za použití proudu dusíku zahříváného na 100°C. Výsledná tuhá SDD obsahující 50 % hmotn. léčiva 2 se shromáždí na filtračním papíře ve výtěžku asi 80 %.

Příklady 13 až 17 se provedou za použití stejného postupu, jaký je popsán v příkladu 12, ale za použití jiných polymerů a v některých případech i jiných rozpouštědel. Tyto látky jsou uvedeny v tabulce 6.

T a b u l k a 6

Př. č.	Léčivo	Hmotnost léčiva	Polymer*	Hmotnost polymeru	Koncentrace léčiva v disperzi (% hmotn.)	Rozpouštědlo	Hmotnost rozpouštědla (g)	Rozprašovací sušárna
12	2	25 mg	HPMCAS-LF	25 mg	50	aceton	5	Mini
13	2	15 mg	HPMCAS-LF	45 mg	25	methanol	10	Mini
14	2	15 mg	HPMCP-55	45 mg	25	methanol	10	Mini
15	2	15 mg	PVP	45 mg	25	10% hmotn. voda v methanolu	11	Mini
16	2	150 mg	CAP	150 mg	50	50% hmotn. voda v methanolu	33,4	Mini
17	2	150 mg	CAT	150 mg	50	50% hmotn. voda v methanolu	33,4	Mini

* Označení polymerů: HPMCAS = hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát, PVP = polyvinylpyrrolidon, CAP = celuloza acetát ftalát, CAT = celuloza acetát trimelitát, HPMCP = hydroxypropyl methyl celuloza ftalát

S r o v n á v a c í p ř í k l a d y 4 a 5

Srovnávací kompozici Kontrola 4 představuje 1,8 mg krystalického léčiva 2 a srovnávací kompozici Kontrola 2 představuje 1,8 mg amorfnní formy léčiva 2.

P ř í k l a d 1 8

Hodnocení vlastností amorfnních disperzí podle příkladů 12 až 17 oproti Kontrole 4 a 5 se provádějí za použití in vitro disolučních zkoušek. Disoluční vlastnosti SDD podle příkladu 12 se hodnotí in vitro disoluční zkouškou za použití mikrocentrifugačního postupu. Při této zkoušce se do mikrocentrifugační zkumavky předloží 3600 µg SDD podle příkladu 12. Zkumavka se umístí do sonikační lázně o teplotě 37°C a k jejímu obsahu se přidá 1,8 ml roztoku MFD obsahujícího fosforečnanový pufovaný solný roztok (PBS) s 14,7mM sodnou solí taurocholové kyseliny a 2,8mM 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-fosfocholinem, pH 6,5, 290 mOsm/kg. Tím se dosáhne dávky léčiva 2 1000 µg/ml. Vzorky se rychle promíchají za použití vířivého mísiče (asi 60 sekund) a poté 1 minutu centrifugují při 13 000 G a 37°C. Odeberou se vzorky supernatantu, které se v poměru 1 : 6 (objemově) zředí methanolem a analyzují vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). Obsah zkumavek se promíchá za použití vířivého mísiče a při 37°C nechají nerušeně stát až do odebrání dalšího vzorku. Vzorky se odebírají v čase 4, 10, 20, 40, 90 a 1200 minut.

Disoluční zkoušky Kontroly 4 a 5 se také provádějí za použití stejného mikrocentrifugačního postupu s tím rozdílem, že se použije 1,8 mg krystalického nebo amorfnního léčiva 2.

Výsledky disolučních zkoušek jsou uvedeny v tabulce 7.

15.07.03

T a b u l k a 7

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)
12	0	0	0
	4	850	1 700
	10	866	6 900
	20	895	15 700
	40	908	33 700
	90	923	79 500
	1200	933	1 109 500
13	0	0	0
	4	958	1 900
	10	993	7 800
	20	997	17 700
	40	975	37 400
	90	992	86 600
	1200	961	1 170 500
14	0	0	0
	4	860	1 700
	10	822	6 800
	20	804	14 900
	40	805	31 000
	90	778	70 600
	1200	732	908 600
15	0	0	0
	4	467	930
	10	498	3 800
	20	505	8 800
	40	507	19 000
	90	495	44 000
	1200	545	621 200
16	0	0	0
	4	696	1 400
	10	708	5 600
	20	708	12 700
	40	695	26 700
	90	701	61 600
	1200	735	858 600
17	0	0	0
	4	768	1 500
	10	766	6 100
	20	746	13 700
	40	730	28 500
	90	744	65 300
	1200	722	878 900

15.07.03

4	0	0	0
	4	45	90
	10	44	357
	20	53	842
	40	72	2 100
	90	82	5,900
	1200	102	108,100
5	0	0	0
	4	151	302
	10	203	1 400
	20	225	3 500
	40	238	8 100
	90	268	20 800
	1200	370	374 900

Výsledky in vitro disolučního zkoušek jsou shrnuty v tabulce 8, v níž je uvedena maximální koncentrace léčiva 2 v roztoku během prvních 90 minut zkoušky ($C_{\max,90}$), plocha pod křivkou závislosti koncentrace ve vodě na čase po 90 minutách (AUC_{90}) a koncentrace v čase 1200 minut (C_{1200}).

T a b u l k a 8

Příklad číslo	Dávka ($\mu\text{g}/$	$C_{\max,90}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$)	C_{1200} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
12	1000	923	79 500	933
13	1000	997	86 600	961
14	1000	860	70 600	732
15	1000	507	44 000	545
16	1000	708	61 600	735
17	1000	768	65 300	722
Kontrola 4	1000	82	5 900	102
Kontrola 5	1000	268	20 800	370

Výsledky shrnuté v tabulce 8 ukazují, že vlastnosti disperzí podle příkladů 12 až 17 jsou o mnoho lepší než vlastnosti samotného krystalického léčiva [hodnoty $C_{\max,90}$ v rozmezí od 6,2- do 12,1-násobku hodnoty krystalického léčiva, Kontroly 4, a hodnoty AUC_{90} v rozmezí od 7,5- do 14,7-násobku hodnoty krystalického léčiva, Kontroly 4]. Co se týče samotného amorfního léčiva, všechny disperze podle příkladů 12 až 17 vykázaly hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{90} vyšší než samotné amorfní léčivo [hodnoty $C_{\max}$ v rozmezí od 1,9- do 3,7-násobku hodnoty amorfního léčiva - Kontroly 5, a hodnoty

AUC₉₀ v rozmezí od 2,1- do 4,2-násobku hodnoty amorfního léčiva - Kontroly 5].

P ř í k l a d 1 9

Tento příklad dokládá, že se perorálním podáváním kompozic podle tohoto vynálezu psům beagle dosáhne vysoké systemické expozice dané sloučenině ($C_{\max}$ a AUC). Amorfni tuhá disperze 50 % hmotn. léčiva 2 a 50 % hmotn. polymeru se připraví tak, že se nejprve smísí léčivo 2 v acetonovém rozpouštědle s HPMCAS-LF za vzniku roztoku. Výsledný roztok obsahuje 2,5 % hmotn. léčiva 2, 2,5 % hmotn. HPMCAS-LF a 95 % hmotn. acetonu. Tento roztok se vysuší rozprašováním tak, že se rozprašovací sprej za použití dvoufluidní rozprašovací hubice s vnějším směřováním za tlaku 0,22 MPa při rychlosti dodávky 200 g/min zavádí do nerezové komory rozprašovací sušárny Niro PSD-1, přičemž na vstupu se udržuje teplota 180°C a na výstupu 68°C.

Výsledná amorfni tuhá SDD se shromáždí za použití cyklónu a poté vysuší v rozpouštědlové lískové sušárně Gruenberg tak, že se částice vysušené rozprašováním navrství na líscky vyložené polyethylenem ve vrstvě o tloušťce nepřesahující 1 cm a suší alespoň 8 hodin při 40°C.

SDD se podává jako perorální prášek pro přípravu suspenze (OPC) tak, že se 200 mg SDD suspenduje v asi 20 ml 2% hmotn. roztoku Polysorbate 80 ve sterilní vodě. Tento OPC, obsahující 100 mg aktivního léčiva 2 se podává perorálně psům beagle za použití žaludeční sondy. Jako kontrola (Kontrola 6) se připraví podobný OPC za použití krystalické formy léčiva. Relativní biologická dostupnost se vypočítá jako podíl AUC v krvi subjektů, kterým byla podána dávka zkoušené kompozice a AUC v krvi subjektů, kterým byla podána dávka kontrolní kompozice (Kontroly 6).

Psům, kteří byli přes noc ponecháni na lačno, se podá suspenze obsahující 100 mg léčiva 2 spolu se 20 ml vody. Před podáním a v různých okamžicích po podání se odebírají vzorky krve z jugulární vény. Ke 100 μ l každého vzorku plasmy se přidá 5 ml methylerc-butyletheru (MTBE) a 1 ml 500mM pufru obsahujícího uhličitan sodný (pH 9). Vzorky se 1 minutu míchají vířivým pohybem a poté 5 minut centrifugují. Vodná část vzorku se zmrazí v lázni ze suchého ledu a acetonu. MTBE vrstva se dekantuje a odpaří v rotačním odpařováku. Vysušené vzorky se rekonstituují v 100 μ l mobilní fáze (33 % acetonitrilu a 67 % 0,1% kyseliny mravenčí ve vodě). Analýza se provádí pomocí HPLC. Výsledky těchto zkoušek jsou uvedeny v tabulce 9, kde $C_{\max}$ představuje maximální koncentraci v krevní plasmě, AUC_{0-24} představuje plochu pod křivkou koncentrace léčiva v krvi v závislosti na čase pro prvních 24 hodin a relativní biodostupnost představuje podíl AUC v krvi subjektů, které obdržely dávku zkoušené kompozice a AUC v krvi subjektů, které obdržely Kontrolu 6.

T a b u l k a 9

Příklad číslo	$C_{\max}$ (μ g/ml)	AUC_{0-24} (μ g.h/ml)	Relativní biodostupnost
19	9,8 $\pm$ 4,6	38 $\pm$ 6	6,2
Kontrola 6	1,6 $\pm$ 0,7	6,1 $\pm$ 4,0	1

Z výsledků jsou zřejmé lepší vlastnosti disperze amorfního GPI a polymeru podle příkladu 19 oproti krystalickému GPI, Kontrole 6 (hodnota $C_{\max}$ je 6,1-násobkem kontrolní hodnoty a relativní biodostupnost je 6,2-násobkem kontrolní hodnoty).

P ř í k l a d y 2 0 a ž 2 5

Tyto příklady dokládají užitečnost amorfnní disperze GPI podle vynálezu, kde GPI je jiná sloučenina, totiž [(1S)-((R)-hydroxymethoxymethylkarbamoylmethyl)-2-fenylethyl]amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny (léčivo 3), jehož rozpustnost ve vodě je 1 µg/ml a rozpustnost v MFD roztoku 17 µg/ml. Při postupu podle příkladu 20 se připraví roztok obsahující 0,5 % hmotn. léčiva 3 a 0,5 % hmotn. HPMCAS-MF v acetonu. Tento roztok se vhání do "mini" rozprašovací sušárny pomocí injekční pumpy rychlostí 1,3 ml/min. Roztok obsahující polymer se rozprašuje hubicí za použití proudu dusíku zahřívaného na 100°C. Výsledná tuhá SDD obsahující 50 % hmotn. léčiva 3 se shromáždí na filtračním papíře ve výtěžku asi 62 %.

Příklady 21 až 25 se provedou za použití stejného postupu, jaký je popsán v příkladu 20, ale za použití jiných polymerů a v některých případech i jiných rozpouštědel. Tyto látky jsou uvedeny v tabulce 10.

T a b u l k a 1 0

Př. č.	Léčivo	Hmotnost léčiva (mg)	Polymer*	Hmotnost polymeru (mg)	Koncentrace léčiva v disperzi (% hmotn.)	Rozpouštědlo	Hmotnost rozpouštědla (g)	Rozprašovací sušárna
20	3	52	HPMCAS-MF	52	50,0	aceton	12	Mini
21	3	50,5	PVP	50,4	50,0	aceton methanol	12 0,24	Mini
22	3	49,7	HPMCP	49,9	49,9	aceton	12	Mini
23	3	50,1	CAP	50,3	49,9	aceton	12	Mini
24	3	50,9	HPC	51,8	49,6	aceton	12	Mini
25	3	50	PVAP	50	50,0	aceton	12	Mini

* Označení polymerů: HPMCAS = hydroxypropyl methyl celuloza acetát sukcinát, HPMC = hydroxypropyl methyl celuloza, PVP = polyvinylpyrrolidon, CAP = celuloza acetát ftalát, HPC = hydroxypropyl celuloza, PVAP = polyvinyl acetát ftalát, HPMCP = hydroxypropyl methyl celuloza ftalát

S r o v n á v a c í p ř í k l a d 8

Srovnávací kompozici Kontrola 8 představuje 5 mg samotného krystalického léčiva 3.

P ř í k l a d 2 6

Hodnocení vlastností amorfních disperzí podle příkladů 20 až 25 oproti Kontrole 8 se provádějí za použití in vitro disolučních zkoušek. Disoluční vlastnosti SDD podle příkladu 20 se hodnotí in vitro disoluční zkouškou za použití injekčního/filtračního postupu. Při této zkoušce se 10 mg SDD podle příkladu 20 přidá k 10 ml roztoku MFD, který obsahuje fosforečnanový pufrovaný solný roztok (PBS) s 14,7mM sodnou solí taurocholové kyseliny a 2,8mM 1-palmitoyl-2-oleyl-sn-glycero-3-fosfocholinem, pH 6,5, 290 mOsm/kg. Roztokem léčiva se naplní 10ml polypropylenová injekční stříkačka opatřená filtrem Titan PVDF (0,45 µm). Injekční stříkačka se připojí ke kolu vertikálně se otáčejícímu v komoře o konstantní teplotě 37°C. Při každém odběru vzorku se z injekční stříkačky přes filtr vytlačí 13 kapek. Filtrát se poté zředí v poměru 1 : 1 (objemově) methanolem a analyzuje vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC). V době mezi odběry vzorku se zkoušený roztok míchá otáčením stříkačky na kole při 37°C. Vzorky se odebírají v čase 0,5, 5, 30, 60, 180 a 1200 minut.

Disoluční zkoušky in vitro pro příklady 21 až 25 se provádějí stejným způsobem jako v příkladu 20.

Disoluční zkouška in vitro Kontroly 8 se také provádí za použití stejného postupu s tím rozdílem, že se použije 5 mg krystalického léčiva 3.

Výsledky disolučních zkoušek získaných na těchto vzorcích jsou uvedeny v tabulce 11.

18.07.03

T a b u l k a 1 1

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)
20	0	0	0
	0,5	25	6
	5	62	202
	30	112	2 400
	60	115	5 800
	180	120	19 900
	1200	14	88 200
21	0	0	0
	0,5	8	2
	5	33	94
	30	121	2 000
	60	128	5 800
	180	114	20 300
	1200	13	85 000
22	0	0	0
	0,5	12	3
	5	48	138
	30	112	2 100
	60	128	5 700
	180	106	19 800
	1200	13	80 500
23	0	0	0
	0,5	14	4
	5	46	139
	30	106	2 000
	60	121	5 400
	180	127	20 300
	1200	13	91 700
24	0	0	0
	0,5	24	6
	5	62	200
	30	94	2 200
	60	95	5 000
	180	91	16 100
	1200	11	68 200
25	0	0	0
	0,5	6	2
	5	34	92
	30	89	1 600
	60	104	4 500
	180	17	11 800
	1200	9	25 000
Kontrola8	0	0	0
	0,5	3	1
	5	8	26
	30	10	251
	60	10	551
	180	9	1 700
	1200	8	10 400

Výsledky in vitro disolučního zkoušek jsou shrnuty v tabulce 12, v níž je uvedena maximální koncentrace léčiva 3 v roztoku po prvních 180 minutách zkoušky ($C_{\max 180}$), plocha pod křivkou závislosti koncentrace ve vodě na čase po 180 minutách (AUC_{180}) a koncentrace v čase 1200 minut (C_{1200}).

T a b u l k a 1 2

Příklad číslo	Dávka ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\max 180}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{180} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/ml}$)
20	500	120	19 900	14
21	500	133	20 300	13
22	500	127	19 800	13
23	500	127	20 300	13
24	500	97	16 100	11
25	500	104	11 800	9
Kontrola 8	500	10	1 700	8

Výsledky shrnuté v tabulce 12 ukazují, že vlastnosti SDD podle příkladů 20 až 25 jsou o mnoho lepší než vlastnosti samotného krystalického léčiva [hodnoty $C_{\max 180}$ v rozmezí od 9,7- do 13,3-násobku hodnoty Kontroly 8, a hodnoty AUC_{180} v rozmezí od 6,9- do 11,9-násobku hodnoty Kontroly 8].

P ř í k l a d y 2 7 a ž 2 9

Tyto příklady se týkají prostých fyzikálních směsí GPI a polymeru zvyšujícího koncentraci. Směsi léčiva 1 a HPMCAS-MF se vytvoří mícháním amorfního léčiva 1 s HPMCAS-MF za sucha. Kompozice podle příkladu 27 obsahuje 3,6 (75 % hmotn.) léčiva 1 a 1,2 mg (25 % hmotn.) HPMCAS-MF; kompozice podle příkladu 28 obsahuje 3,6 mg (50 % hmotn.) léčiva 1 a 3,6 mg (50 % hmotn.) HPMCAS-MF; kompozice podle příkladu 29 obsahuje 3,6 mg (25 % hmotn.) léčiva 1 a 10,8 mg (75 % hmotn.) HPMCAS-MF.

Tyto kompozice se hodnotí pomocí in vitro disolučních zkoušek popsanych v příkladu 10. Léčivo a polymer v množstvích uvedených výše se předloží do centrifugační zkumavky a přidá se 1,8 ml roztoku PBS. Obsah zkumavky se ihned po přidání PBS promíchá vířivým pohybem. Výsledky disolučních zkoušek jsou uvedeny v tabulce 13 a shrnuty v tabulce 14.

T a b u l k a 13

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)
27 75 % hmotn. léčiva 1/ 25 % hmotn. HPMCAS-MF	0	0	0
	4	714	1 400
	10	737	5 800
	20	696	12 900
	40	690	26 800
	90	729	62 300
	180	684	125 800
	1200	440	696 600
28 50 % hmotn. léčiva 1/ 50 % hmotn. HPMCAS-MF	0	0	0
	4	377	755
	10	370	3 000
	20	836	9 000
	40	846	25 800
	90	898	69 500
	180	918	151 200
	1200	627	932 700
29 25 % hmotn. léčiva 1/ 75 % hmotn. HPMCAS-MF	0	0	0
	4	999	2 000
	10	1030	8 100
	20	1065	18 600
	40	1133	40 600
	90	1185	98 500
	180	1304	210 500
	1200	1379	1 579 500

T a b u l k a 14

Příklad č.	Dávka ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\text{max}, 90}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{90} ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/ml}$)
27	2000	729	62 300	440
28	2000	898	69 500	627
29	2000	1185	98 500	1379
Kontrola 2	2000	586	20 600	203

Tyto prosté fyzikální směsi amorfního léčiva 1 a HPMCAS MF vykazují podstatně lepší vlastnosti než samotné amorfní léčivo (Kontrola 2, uvedená v tabulce 14 pro srovnání) [hodnoty $C_{max,90}$ v rozmezí od 1,24- do 2,0-násobku hodnoty Kontroly 2 a AUC_{90} v rozmezí od 3,0- do 4,8-násobku Kontroly 2].

P ř í k l a d 3 0

Tento příklad ilustruje jinou prostou fyzikální směs amorfního GPI a polymeru. Připraví se nanášecí roztok obsahující 7,5 % hmotn. HPMCAS-MF rozpuštěného v 92,5 % hmotn. rozpouštědla (5% hmotn. voda v acetonu), který se rozprašováním nanese na perly Nu-Core (250/355 μm , 45/60 mesh), čímž se dosáhne vytvoření tenkého povlaku polymeru na povrchu perel (perly tedy poté obsahují 12,2 % hmotn. HPMCAS-MF). Vzorky těchto perel (2,4 g) se smísí se 100 mg amorfního léčiva 1 (což vede k poměru léčivo : polymer 1 : 3 či 25 % hmotn. léčiva 1). Vzniklá směs se hodnotí pomocí in vitro disolučních zkoušek popsanych v příkladu 10. Výsledky disolučních zkoušek jsou uvedeny v tabulce 15.

T a b u l k a 1 5

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva 1 ($\mu gA/ml$)	AUC (min* $\mu g/ml$)
30	0	0	0
	4	797	1 600
	10	1047	7 100
	20	1292	18 800
	40	1523	47 000
	90	1653	126 400
	180	1724	278 300
	1200	1885	2 113 600

Fyzikální směs perel potažených HPMCAS-MF s amorfním léčivem 1 vykazuje zlepšené vlastnosti oproti samotnému krystalickému léčivu 1 [hodnota $C_{\max,90}$ je 11-násobkem hodnoty krystalického léčiva 1 (Kontroly 1) a hodnota AUC_{90} je 9,9-násobkem hodnoty Kontroly 1].

P ř í k l a d 3 1

Kompozice se připraví tak, že se smísí 50 % hmotn. SDD podle příkladu 2 (obsahující 50 % hmotn. léčiva a 50 % HPMCAS-MF) s 50 % hmotn. HPMCAS-MF. Tato kompozice se hodnotí pomocí disoluční zkoušky popsané v příkladu 10. Výsledky této zkoušky, uvedené v tabulce 16, ukazují, že směs SDD s polymerem má dobré vlastnosti [hodnota $C_{\max,90}$ je 6,6-násobkem hodnoty samotného krystalického léčiva (Kontroly 1) a hodnota AUC_{90} je 6,2-násobkem hodnoty Kontroly 1].

T a b u l k a 1 6

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva 1 ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)
31	0	0	0
	4	766	1 500
	10	840	6 400
	20	874	14 900
	40	884	32 500
	90	979	79 100
	1200	1133	1 251 000

P ř í k l a d y 3 2 a ž 3 5

Amorfní tuhá disperze 50 % hmotn. léčiva 1 a 50 % hmotn. polymeru se připraví tak, že se nejprve smísí léčivo 1 v rozpouštědle s HPMCAS-MF za vzniku roztoku. Tento roztok obsahuje 7,5 % hmotn. léčiva 1, 7,5 % hmotn. HPMCAS, 80,75 %

hmotn. acetonu a 4,25 % hmotn. vody. Tento roztok se vysuší rozprašováním tak, že se rozprašovací sprej za použití dvoufluidní rozprašovací hubice s vnějším směřováním za tlaku 0,26 MPa při rychlosti dodávky 175 g/min zavádí do nerezové komory rozprašovací sušárny Niro, přičemž na vstupu se udržuje teplota 175°C a na výstupu 70°C.

Výsledná amorfní tuhá SDD se shromáždí za použití cyklónu a poté vysuší v rozpouštědlové lískové sušárně Gruenberg tak, že se částice vysušené rozprašováním navrství na lísky vyložené polyethylenem ve vrstvě o tloušťce nepřesahující 1 cm a suší alespoň 16 hodin při 40°C.

Získaná SDD se začlení do tablet, které pak obsahují dávku 25, 50, 100 a 200 mg. Tablety obsahující 25mg dávku (příklad 32) sestávají z 7,14 % hmotn. SDD, 40,0 % hmotn. HPMCAS-MF, 49,11 % hmotn. mikrokryсталické celulosy (Avicel^(R) PH 102), 3,0 % hmotn. sodné soli kroskarmelosy (Ac-Di-Sol^(R)) a 0,75 % hmotn. stearanu hořečnatého. Tablety s dávkou 50 mg (příklad 33) sestávají z 14,29 % hmotn. SDD, 40,0 % hmotn. HPMCAS-MF, 41,96 % hmotn. Avicel^(R) PH 102, 3,0 % hmotn. Ac-Di-Sol^(R) a 0,75 % hmotn. stearanu hořečnatého. Tablety s dávkou 100 mg (příklad 34) sestávají z 28,57 % hmotn. SDD, 30,0 % hmotn. HPMCAS-MF, 37,687 % hmotn. Avicel^(R) PH 102, 3,0 % hmotn. Ac-Di-Sol^(R) a 0,75 % hmotn. stearanu hořečnatého. Tablety s dávkou 200 mg (příklad 35) sestávají z 57,14 % hmotn. SDD, 39,11 % hmotn. Avicel^(R) PH 102, 3,0 % hmotn. Ac-Di-Sol^(R) a 0,75 % hmotn. stearanu hořečnatého. Ve všech případech je hmotnost výsledných tablet 700 mg.

Při přípravě tablet se SDD nejprve granuluje za použití válcového kompaktoru Freund TF-mini (rychlost šneku 30 min⁻¹, rychlost válců 4 min⁻¹, přítlak 2942 kPa. Výsledný zhuštěný materiál se poté rozdrobní za

16.07.03

použití zařízení mini-Comil nastaveného na stupeň 4 se sítem 039R. Rozdrobněná SDD se poté ve V-mísiči 20 minut mísí s HPMCAS-MF, Avicel^(R) a Ac-Di-Sol^(R) ve výše uvedených poměrech. Poté se přidá dávka stearanu hořečnatého (použije se asi 20 % hmotn. celkové dávky stearanu hořečnatého) a směs se asi 5 minut míchá a poté znovu granuluje při rychlosti šneku 20 min^{-1} , rychlosti válců 4 min^{-1} a přitlaku 2942 kPa. Výsledný zhuštěný materiál se se poté rozdrobní za použití zařízení mini-Comil nastaveného na stupeň 3 se sítem 032R a přidá se k němu zbývající stearan hořečnatý. Vzniklá směs se 5 minut míchá ve V-mísiči a poté formuje na tablety za použití oválného razidla (8,73 mm x 17,63 mm) v tabletovacím lisu Lilian T-100 s předkompresí 1 až 2 kN a silou 10 kN.

Při in vitro disoluční zkoušce se jedna tableta od každého typu na 30 minut při 37°C umístí do 200 ml žaludečního pufrovaného roztoku (0,1M kyselina chlorovodíková, pH 1,2) a míchá. Poté se přidá 50 ml pufrovacího roztoku (pH 13), čímž se dosáhne konečného pH 7,5 a konečného objemu 250 ml. Koncentrace v čase se stanoví tak, že se periodicky odebírají vzorky, které se centrifugují, aby se odstranilo nerozpuštěné léčivo, supernatant se zředí methanolem a jeho vzorky se analyzují pomocí HPLC. Poté se vypočítá koncentrace. Hodnoty koncentrace získané při in vitro disolučních zkouškách jsou uvedeny v tabulce 17.

16.07.03

T a b u l k a 1 7

Příklad číslo	Čas (min)	Koncentrace léčiva 1 ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{min} \cdot \mu\text{g/ml}$)
32 25 mg	0	0	0
	5	6	16
	15	13	110
	20	15	178
	35	25	478
	45	30	755
	60	36	1 300
	75	43	1 800
	90	50	2 500
	120	58	4 200
	180	65	7 900
	1200	96	90 200
33 50 mg	0	0	0
	5	9	24
	15	19	166
	20	23	271
	35	42	755
	45	61	1 300
	60	82	2 300
	75	99	3 700
	90	111	5 300
	120	130	8 900
	180	152	17 400
	1200	202	197 800
34 100 mg	0	0	0
	5	20	49
	15	43	361
	20	50	594
	35	112	1 800
	45	150	3 100
	60	186	5 700
	75	199	8 500
	90	213	11 600
	120	236	18 300
	180	260	33 200
	1200	381	360 300
35 200 mg	0	0	0
	5	26	64
	15	64	514
	20	81	878
	35	168	2 800
	45	424	5 700
	60	470	12 400
	75	479	19 500
	90	502	26 900
	120	518	42 200
	180	522	73 400
	1200	298	491 000

Tyto údaje ukazují, že v čase 1200 minut bylo rozpuštěno přibližně veškeré léčivo.

P ř í k l a d 3 6

Amorfní tuhá disperze 67 % hmotn. léčiva 3 a 33 % hmotn. polymeru se připraví tak, že se nejprve smísí léčivo 3 v acetonovém rozpouštědle s HPMCAS-MF za vzniku roztoku. Tento roztok obsahuje 3,33 % hmotn. léčiva 3, 1,67 % hmotn. HPMCAS a 95 % hmotn. acetonu. Tento roztok se vysuší rozprašováním tak, že se rozprašovací sprej za použití dvoufluidní rozprašovací hubice s vnějším směřováním za tlaku 0,06 MPa při rychlosti dodávky 75 g/min zavádí do nerezové komory rozprašovací sušárny Niro PSD-1, přičemž na vstupu se udržuje teplota 120°C a na výstupu 76°C.

Výsledná amorfní tuhá SDD se shromáždí za použití cyklónu a poté vysuší v rozpouštědlové lískové sušárně Gruenberg tak, že se částice vysušené rozprašováním navrství na lísky vyložené polyethylenem ve vrstvě o tloušťce nepřesahující 1 cm a suší alespoň 8 hodin při 40°C.

P ř í k l a d 3 7

Tobolky obsahující 500 mg celkové hmoty se připraví za použití SDD léčiva 3 z příkladu 36. Každá tobolka je tvořena 60 % hmotn. SDD, 15 % hmotn. laktosy Fast Flo, 15 % hmotn. Avicel PH-102, 7 % hmotn. Exlotab, 2 % hmotn. natriumlaurylsulfátu a 1 % hmotn. stearanu hořečnatého. Získají se tobolky obsahující 200 mg léčiva 3.

P ř í k l a d 3 8

Připraví se 600 mg tablety obsahující 50 % hmotn. SDD z příkladu 36, 32 % hmotn. Avicel PH-102, 11 % hmotn.

laktosy Fast Flo, 5 % hmotn. Explotab, 1 % hmotn. natrium-laurylsulfátu a 1 % hmotn. stearanu hořečnatému. Získají se tablety obsahující 200 mg léčiva 3.

P ř í k l a d y 3 9 a 4 0

Připraví se tobolky s celkovou hmotou 600 mg, přičemž každá tobolka obsahuje 50 % hmotn. SDD z příkladu 36, 32 % hmotn. Avicel PH-102, 11 % hmotn. laktosy Fast Flo, 5 % hmotn. Explotab, 1 % hmotn. natriumlaurylsulfátu a 1 % hmotn. stearanu hořečnatého (příklad 39). Získají se tobolky obsahující 200 mg léčiva 3. Příklad 40: tobolky se připraví tak, že se tobolky z příkladu 38 potáhnou celulosou acetátem ftalátem.

P ř í k l a d 4 1

Dávkovací formy podle příkladů 37 až 40 se zkouší in vivo. Psům, kteří byli přes noc ponecháni na lačno, se podají tobolky a tablety připravené podle příkladů 37 až 40 spolu s 50 ml vody. Před podáním a v různých okamžicích po podání se odebírají vzorky krve z jugulární vény. Ke 100 μ l každého vzorku plasmy se přidá 5 ml methylerc-butyletheru (MTBE) a 1 ml 500mM pufru obsahujícího uhličitan sodný (pH 9). Vzorky se 1 minutu míchají vířivým pohybem a poté 5 minut centrifugují. Vodná část vzorku se zmrazí v lázni ze suchého ledu a acetonu. MTBE vrstva se dekantuje a odpaří v rotačním odpařováku. Vysušené vzorky se rekonstituují v 100 μ l mobilní fáze (33 % acetonitrilu a 67 % 0,1% kyseliny mravenčí ve vodě). Analýza se provádí pomocí HPLC.

Jako kontroly (Kontrola 9) se použije OPC připraveného za použití krystalické formy léčiva (vodná suspenze 200 mg krystalického léčiva ve 2% Polysorbate 80 ve vodě). Perorální podávání vodných suspenzí léčiva se usnadní

za použití perorální sondy opatřené vloženou polyethylenovou trubičkou. Polyethylenové trubičky se používá pro přesné dodání požadovaného objemu dávky posunutím, aniž by bylo třeba dalšího objemu vody pro propláchnutí trubičky.

Výsledky těchto zkoušek jsou uvedeny v tabulce 18, kde $C_{\max}$ představuje maximální koncentraci v krevní plasmě, AUC_{0-24} představuje plochu pod křivkou koncentrace léčiva v krvi v závislosti na čase pro prvních 24 hodin a relativní biodostupnost představuje podíl AUC v krvi pro zkoušenou dávku a AUC v krvi pro srovnávací dávku (Kontrolu 9).

T a b u l k a 18

Příklad číslo	Formulace	Dávka (mg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Rel. bio- dostupnost
Kontrola 9	Krystalická suspenze	200	$1,03 \pm 0,57$	$6,48 \pm 3,60$	--
37	Tobolka	200	$3,81 \pm 2,39$	$31,75 \pm 18,61$	6,0
38	Tableta	200	$2,84 \pm 2,04$	$26,09 \pm 18,61$	4,2
39	Tobolka	200	$4,86 \pm 2,30$	$40,55 \pm 20,74$	6,2
40	Tobolka po- tažená CAP	200	$2,67 \pm 2,45$	$18,08 \pm 12,21$	2,8

P ř í k l a d 4 2

Tento příklad ilustruje způsob výroby tabletové dávkovací formy podle vynálezu obsahující amorfni disperzi léčiva 1. Amorfni tuhá disperze léčiva 1 a HPMCAS se připraví tak, že se léčivo 1 v rozpouštědle smísí s HPMCAS za vzniku roztoku, který se poté vysuší rozprašováním. Roztok obsahuje 7,5 % hmotn. Léčiva 1, 7,5 % hmotn. HPMCAS-MF,

15.07.03

4,25 % hmotn. vody a 80,75 % hmotn. acetonu. Roztok se vysuší tak, že se rozprašovací sprej za použití dvoufluidní rozprašovací hubice s vnějším směřováním za tlaku 0,27 MPa při rychlosti dodávky 175 g/min zavádí do nerezové komory rozprašovací sušárny Niro, přičemž na vstupu se udržuje teplota 140°C a na výstupu 50°C. Výsledná SDD se shromáždí za použití cyklónu a poté vysuší v rozpouštědlové lískové sušárně Gruenberg tak, že se částice vysušené rozprašováním navrství na lísky vyložené polyethylenem ve vrstvě o tloušťce nepřesahující 1 cm a suší alespoň 8 hodin při 40°C. Po vysušení SDD obsahuje 50 % hmotn. léčiva 1.

Složení tablet: 50 % hmotn. SDD, 25 % hmotn. bezvodého dibázického fosforečnanu vápenatého, 12 % hmotn. Avicel^(R) PH 200, 12,5 % hmotn. krospovidonu a 0,5 % hmotn. stearanu hořečnatého. Celková hmotnost várky: 190 g. Nejprve se všechny složky s výjimkou stearanu hořečnatého předloží do mísiče Turbula a 20 minut mísí, přidá se poloviční dávka stearanu hořečnatého a v mísení se pokračuje 5 minut. Tabletovina se zkompaktuje za použití válcového kompaktoru Vector TF mini (rychlost šneku 30 min⁻¹, rychlost válců 5 min⁻¹, přítlak válců 3452 kPa. Výsledný zhuštěný materiál se poté rozdrobní za použití mlecího zařízení Quadro Comil 193AS nastaveného na stupeň 3, míchadla 2B-1607-005 a síta 2B-075R03151173. Po doplnění druhé poloviny stearanu hořečnatého se tabletovina 5 minut mísí v mísiči Turbula a formuje na 800mg tablety za použití 1,27cm SRC razidla v lisu Manesty F. Průměrná tvrdost získané tablety je 190 N. Průměrná doba rozpadu v deionizované vodě (v USP desintegrčním přístroji) je 2 minuty 50 sekund.

P ř í k l a d 4 3

Tablety podle příkladu 42 se v dražovacím bubnu LDCS 20 potáhnou za použití Opadry^(R) Clear. Podmínky

potahování: hmotnost tabletoviny: 900 g, rychlost bubnu: 20 min⁻¹, teplota na výstupu: 40°C, průtok roztoku: 8 g/min, rozprašovací tlak 137,4 kPa, proudění vzduchu 1132,7 l/min (40 cfm). Hmotnostní přírůstek po potažení: 3 % hmotn. Průměrná tvrdost získané potažené tablety: 450 N. Průměrná doba rozpadu v deionizované vodě: 4 min 57 sekund.

P ř í k l a d 4 4

Tento příklad ilustruje jiný způsob výroby tabletové dávkovací formy podle vynálezu obsahující amorfní disperzi léčiva 1. Amorfní tuhá disperze léčiva 1 a HPMCAS se připraví tak, že se léčivo 1 v rozpouštědle smísí s HPMCAS za vzniku roztoku, který se poté vysuší rozprašováním podle příkladu 42. Tablety obsahují 50 % hmotn. SDD, 25 % hmotn. bezvodého dibázického fosforečnanu vápenatého, 12 % hmotn. Avicel^(R) PH 105 QS, 12,5 % hmotn. krospovidonu a 0,5 % hmotn. stearanu hořečnatého. Nejprve se všechny složky s výjimkou stearanu hořečnatého předloží do V-mísiče a 20 minut mísí. Z tabletoviny se odstraní hrudky za použití síta (2000 µm) a přidá se poloviční dávka stearanu hořečnatého a v mísení se pokračuje 5 minut. Tabletovina se zkompaktuje za použití válcového kompaktoru Vector TF mini s válci typu "S" (rychlost šneku 30 min⁻¹, rychlost válců 4 min⁻¹, přítlak 2942 kPa. Výsledný zhuštěný materiál se poté rozdrobní za použití mlecího zařízení Fitzpatrick M5A nastaveného na 350 min⁻¹ a síta 1180 µm. Po doplnění druhé poloviny stearanu hořečnatého se tabletovina 5 minut mísí ve V-mísiči a formuje na 800mg tablety za použití 1,27cm SRC razidla v lisu Killian T-100 (rychlost podávacího rámu 30 min⁻¹, 30 000 tablet/h) na tvrdost 250 N.

Získané tablety se v dražovacím bubnu Freund HCT-30 potahnou za použití vodného roztoku 3,5 % hmotn. Opadry^(R) II White a 0,5 % hmotn. Opadry^(R) II Clear. Podmínky

15.07.03

potahování: hmotnost tabletoviny: 1000 g, rychlost bubnu:
17 min⁻¹, teplota na výstupu: 42°C, průtok roztoku: 6
g/min. Průměrná doba rozpadu v deionizované vodě: < 5 min.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že obsahuje inhibitor glykogen fosforylasy a
polymer zvyšující koncentraci, přičemž část inhibitoru
glykogen fosforylasy se váže k části nebo všem částem násle-
dujících zbytků glykogen fosforylasy

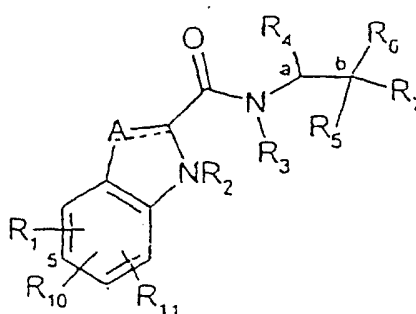
rodičovská sekundární
struktura

zbytek číslo

	13-23
šroubovice $\alpha 1$	24-37
otočka	38-39, 43, 46-47
šroubovice $\alpha 2$	48-66, 69-70, 73-74, 76-78
	79-80
řetězec $\beta 1$	81-86
	87-88
řetězec $\beta 2$	89-92
	93
šroubovice $\alpha 3$	94-102
	103
šroubovice $\alpha 4$	104-115
	116-117
šroubovice $\alpha 5$	118-124
	125-128
řetězec $\beta 3$	129-131
	132-133
šroubovice $\alpha 6$	134-150
	151-152
řetězec $\beta 4$	153-160
	161
řetězec $\beta 4b$	162-163
	164-166
řetězec $\beta 5$	167-171

	172-173
řetězec β6	174-178
	179-190
řetězec β7	191-192
	194, 197
řetězec β8	198-209
	210-211
řetězec β9	212-216
řetězec β10	219-226, 228-232
	233-236
řetězec β11	237-239, 241, 243-247
	248-260
šroubovice α7	261-276
řetězec β11b	277-281
reversní otočka	282-289
šroubovice α8	290-304.

2. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje inhibitor glykogen fosforylasy a polymer zvyšující koncentraci, přičemž inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen ze souboru sestávajícího ze sloučenin obecného vzorce I, II, III a IV



(I)

kde

prerušovaná čára představuje případnou vazbu;

16.07.03

- A představuje skupinu obecného vzorce $-C(H)=$, $-C(\text{alkyl})=$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(\text{halogen})=$ nebo $-N=$, když přerušovaná čára představuje vazbu; nebo A představuje methylen skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-CH(\text{alkyl})-$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, když přerušovaná čára nepředstavuje vazbu;
- R_1 , R_{10} a R_{11} představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, 4-, 6- nebo 7-nitroskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethylskupinu, difluormethylskupinu nebo trifluormethylskupinu;
- R_2 představuje atom vodíku;
- R_3 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;
- R_4 představuje methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylhydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thien-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fur-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kruh obsažený v R_4 je substituován na uhlíku jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu,

alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu a kyanoskupinu; nebo

R_4 představuje pyrid-2-, -3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thiazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, imidazol-1-, -2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrol-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, oxazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isoxazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isothiazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridazin-3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrimidin-2-, -4-, -5- nebo -6-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazin-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1,3,5-triazin-2-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž heterocyklický kruh obsažený ve zbytku R_4 je popřípadě substituován na uhlíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu a hydroxyskupinu;

R_5 představuje atom vodíku, hydroxyskupinu, atom fluoru, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkanoylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkoxy skupinu s 1 až 4

atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoalkoxy- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových a 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkoxylových částí, karboxyalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylalkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v první a 1 až 4 atomy uhlíku ve druhé alkoxylové části, benzyloxykarbonylalkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo karbonyloxyskupinu, přičemž tato karbonyloxyskupina je prostřednictvím vazby uhlík-uhlík připojena k fenyllovému, thiazolylovému, imidazolylovému, 1H-indolylovému, furylovému, pyrrolylovému, oxazolylovému, pyrazolylovému, isoxazolylovému, isothiazolylovému, pyridazinylovému, pyrimidinylovému, pyrazinylovému nebo 1,3,5-triazinylovému kruhu a přičemž kruh obsažený ve zbytku R_5 je popřípadě substituován na atomu uhlíku jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu a trifluormethylskupinu;

- R_7 představuje atom vodíku, atom fluoru nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku; nebo
- R_5 a R_7 dohromady popřípadě představují oxoskupinu;
- R_6 představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo skupinu vzorce $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$, kde
- R_8 představuje alkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku; a

- R_9 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, methylen-perfluorovanou alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu, pyridylskupinu, thienylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu nebo 1,3,5-triazinylskupinu, přičemž kruh obsažený v R_9 je připojen prostřednictvím vazby uhlík-dusík; nebo
- R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí; nebo
- R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, která je substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího fenylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, pyridylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu a 1,3,5-triazinylskupinu,

příčemž nearomatický kruh obsahující atom dusíku, který je součástí R_9 , je popřípadě na atomu dusíku substituován jednou alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylskupinou, benzoylskupinou nebo alkoxykarbonylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a příčemž dále kruh obsažený v R_9 je popřípadě na atomu uhlíku substituován jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu a mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, s tou podmínkou, že nezahrnuje kvaternizovaný atom dusíku a žádnou vazbu dusík-kyslík, dusík- dusík nebo dusík-halogen;

R_{12} představuje piperazin-1-ylskupinu, 4-alkylpiperazin-1-ylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-formylpiperazin-1-ylskupinu, morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, 1-oxothiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxothiomorfolinoskupinu, thiazolidin-3-ylskupinu, 1-oxothiazolidin-3-ylskupinu, 1,1-dioxothiazolidin-3-ylskupinu, 2-alkoxykarbonylpyrrolidin-1-ylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxazolidin-3-ylskupinu nebo 2(R)-hydroxymethylpyrrolidin-1-ylskupinu; nebo

R_{12} představuje 3- a/nebo 4-mono- nebo -disubstituovanou oxazetidin-2-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou oxazolidin-3-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou thiazolidin-3-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou 1-oxothiazolidin-3-ylskupinu, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou 1,1-dioxothiazolidin-3-ylskupinu, 3- a/nebo 4-mono- nebo

-disubstituovanou pyrrolidin-1-ylskupinu, 3-, 4-a/nebo 5-mono-, -di- nebo -trisubstituovanou piperidin-1-ylskupinu, 3-, 4- a/nebo 5-mono-, -di- nebo -trisubstituovanou piperazin-1-ylskupinu, 3-substituovanou azetidin-1-ylskupinu, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou 1,2-oxazinan-2-ylskupinu, 3- a/nebo 4-mono- nebo -disubstituovanou pyrazolidin-1-ylskupinu, 4- a/nebo 5-mono- nebo -disubstituovanou isoxazolidin-2-ylskupinu, 4-a/nebo 5-mono- a/nebo -disubstituovanou isothiazolidin-2-ylskupinu, přičemž každý ze substituentů je nezávisle zvolen ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-N- s di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, formylskupinu, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, karboxyskupinu, karbamoylskupinu, mono- N- a di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkoxyiminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy methoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části a hydroxyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

přičemž

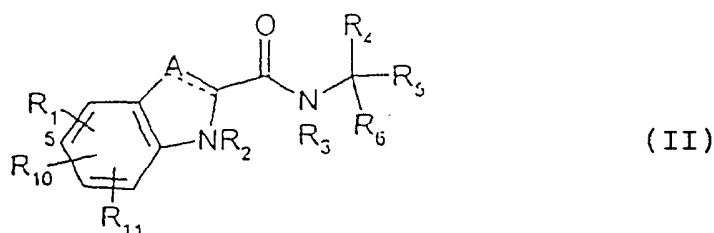
pokud R_4 představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu nebo n-propylskupinu, potom R_5 představuje hydroxyskupinu;

přičemž

pokud R_5 a R_7 představují atomy vodíku, potom R_4 nepředstavuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propyl-

skupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a R_6 představuje skupinu $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$ nebo alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části;

a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv;



kde

prerušovaná čára představuje případnou vazbu;

A představuje skupinu obecného vzorce $-C(H)=$, $-C(alkyl)=$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, $-C(halogen)=$ nebo $-N=$, když prerušovaná čára představuje vazbu; nebo A představuje methylenkupinu nebo skupinu obecného vzorce $-CH(alkyl)-$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, když prerušovaná čára nepředstavuje vazbu;

R_1 , R_{10} a R_{11} představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupinu, 4-, 6- nebo 7-nitroskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethylskupinu, difluormethylskupinu nebo trifluormethylskupinu;

R_2 představuje atom vodíku;

R_3 představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

- R_4 představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylhydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thien-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fur-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kruh obsažený v R_4 je substituován na uhlíku jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu a 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylskupinu; nebo
- R_4 představuje pyrid-2-, -3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thiazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, imidazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrol-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, oxazol-2-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isoxazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isothiazol-3-, -4- nebo -5-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridazin-3- nebo -4-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrimidin-2-, -4-, -5-

nebo -6-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazin-2- nebo -3-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1,3,5-triazin-2-ylalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo indol-2-alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž heterocyklický kruh obsažený ve zbytku R_4 je popřípadě substituován na uhlíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, trifluormethylskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, hydroxyskupinu a kyanoskupinu; nebo

- R_4 představuje skupinu R_{15} -karbonyloxymethyl, kde R_{15} představuje fenylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, 1H-indolylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, oxazolylskupinu, pyrazolylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyridylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu nebo 1,3,5-triazinylskupinu, přičemž výše uvedené kruhy obsažené ve skupině R_{15} jsou popřípadě substituovány na uhlíku jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, aminoskupinu, hydroxyskupinu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylskupinu;
- R_5 představuje atom vodíku, methylskupinu, ethylskupinu, n-propylskupinu, hydroxymethylskupinu nebo hydroxyethylskupinu;
- R_6 představuje karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části; benzyloxy-

karbonylskupinu nebo skupinu vzorce $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$, kde

- R_8 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku; a
- R_9 představuje atom vodíku, cykloalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylskupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové a 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkenylskupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkoxyskupinu se 3 až 7 v cykloalkylové a 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkyloxyskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, methylen-perfluorovanou alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenylskupinu nebo heterocyklickou skupinu, zvolenou ze souboru zahrnujícího pyridylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, pyridinyl, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu, 1,3,5-triazinylskupinu, benzothiazolylskupinu, benzoxazolylskupinu, benzimidazolylskupinu, thiochromanylskupinu a tetrahydrobenzothiazolylskupinu, přičemž tato heterocyklická skupina je připojena prostřednictvím vazby uhlík-dusík; nebo

R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, z nichž každá je popřípadě substituována jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího cykloalken-1-ylskupinu se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu, thienylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, pyrrolylskupinu, pyrrolidinylskupinu, oxazolylskupinu, thiazolylskupinu, imidazolylskupinu, pyrazolylskupinu, pyrazolinylskupinu, pyrazolidinylskupinu, isoxazolylskupinu, isothiazolylskupinu, pyranylskupinu, piperidylskupinu, morfolinylskupinu, thiomorfolinylskupinu, 1-oxo-thiomorfolinylskupinu, 1,1-dioxothiomorfolinylskupinu, pyridazinylskupinu, pyrimidinylskupinu, pyrazinylskupinu, piperazinylskupinu, 1,3,5-triazinylskupinu nebo indolylskupinu a každá z výše uvedených alkylskupin s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxy skupin s 1 až 8 atomy uhlíku je popřípadě přídatně substituována jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kyanoskupinu, karboxyskupinu a alkoxykarbonylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části;

a přičemž každý z kruhů v R_9 je na uhlíku popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- a di-N,N-alkylaminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku

v každé z alkylových částí, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, kyanoskupinu, karboxyskupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylskupinu, formylskupinu nebo trifluormethylskupinu a každý z kruhů v R_9 je popřípadě přidavně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a atom halogen;

s tou podmínkou, že v žádném z heterocyklů v R_9 není obsažen kvaternizovaný atom dusíku;

R_{12} představuje morfolinoskupinu, thiomorfolinoskupinu, 1-oxothiomorfolinoskupinu, 1,1-dioxothiomorfolinoskupinu, thiazolidin-3-ylskupinu, 1-oxothiazolidin-3-ylskupinu, 1,1-dioxothiazolidin-3-ylskupinu, pyrrolidin-1-ylskupinu, piperidin-1-ylskupinu, piperazin-1-ylskupinu, piperazin-4-ylskupinu, azetidin-1-ylskupinu, 1,2-oxazinan-2-ylskupinu, pyrazolidin-1-ylskupinu, isoxazolidin-2-ylskupinu, isothiazolidin-2-ylskupinu, 1,2-oxazetidin-2-ylskupinu, oxazolidin-3-ylskupinu, 3,4-dihydroisochinolin-2-ylskupinu, 1,3-dihydroisoindol-2-ylskupinu, 3,4-dihydro-2H-chinol-1-ylskupinu, 2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin-4-ylskupinu, 2,3-dihydrobenzo[1,4]thiazin-4-ylskupinu, 3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-ylskupinu, 3,4-dihydrobenzo[c]-[1,2]oxazin-1-ylskupinu, 1,4-dihydrobenzo[d]-[1,2]oxazin-3-ylskupinu, 3,4-dihydrobenzo[e]-[1,2]oxazin-2-ylskupinu, 3H-benzo[d]isoxazol-

2-ylskupinu, 3H-benzo[c]isoxazol-1-yl nebo azepan-1-ylskupinu;

kde každý kruh v R_{12} je popřípadě substituován jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylaminoskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, formylskupinu, karboxyskupinu, karbamoylskupinu, mono-N- a di-N,N-alkylkarbamoylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, alkoxyalkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v první a 1 až 3 atomy uhlíku ve druhé z alkoxylových částí, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylskupinu, alkoxykarbonylalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 5 atomy uhlíku alkylové části, alkoxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, karbamoylalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, mono-N- a di-N,N-alkylkarbamoylalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, hydroxyalkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, aminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- a di-N,N-alkylaminoalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu a alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž ne více než dva substituenty jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu a alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a oxo-

skupina, hydroxyiminoskupinu nebo alkoxyiminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku je připojena k nearomatickému atomu uhlíku; a kde každý z kruhů v R_{12} je popřípadě přidavne substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a atom halogenu;

s tou podmínkou, že když R_6 představuje alkoxykarbonylskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo benzyl-oxykarbonylskupinu, potom R_1 představuje skupinu 5-halogen, 5-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 5-kyano a R_4 představuje (fenyl)(hydroxy)alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, (fenyl)(alkoxy)alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxymethylskupinu nebo Ar-alkylskupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, kde Ar představuje thien-2- nebo -3-ylskupinu, fur-2- nebo -3-ylskupinu nebo fenylskupinu, přičemž uvedený zbytek Ar je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího atomy halogenu; s tím, že když R_4 představuje benzylskupinu a R_5 představuje methylskupinu, potom R_{12} nepředstavuje 4-hydroxypiperidin-1-ylskupinu, nebo když R_4 představuje benzylskupinu a R_5 představuje methylskupinu, potom R_6 nepředstavuje skupinu vzorce $C(O)N(CH_3)_2$;

s tou podmínkou, že když R_1 a R_{10} a R_{11} představují atomy vodíku, potom R_4 nepředstavuje imidazol-4-ylmethylskupinu, 2-fenylethylskupinu nebo 2-hydroxy-2-fenylethylskupinu;

s tou podmínkou, že když oba z R_8 a R_9 představují n-pentyskupiny, potom R_1 představuje 5-chlor, 5-brom, 5-kyano, 5-alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, 5-alkoxy s 1 až 5 atomy uhlíku nebo trifluormethylskupinu;

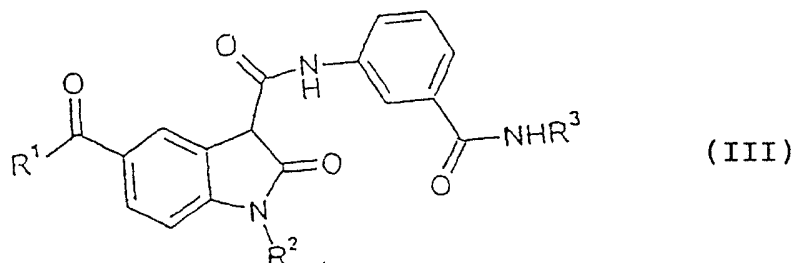
16.07.03

s tou podmínkou, že když R_{12} představuje 3,4-dihydroiso-chinol-2-ylskupinu, potom tato 3,4-dihydroisochinol-2-yl-skupina není substituována karboxyalkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;

s tou podmínkou, že když R_8 představuje atom vodíku a R_9 představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, potom R_9 není na atomu uhlíku, který je připojen k atomu dusíku skupiny NHR_9 , substituován karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části; a

s tou podmínkou, že když R_6 představuje karboxyskupinu a každý z R_1 , R_{10} , R_{11} a R_5 představuje atom vodíku, potom R_4 nepředstavuje benzylskupinu, atom vodíku, (fenyl)(hydroxy)-methylskupinu, methylskupinu, ethylskupinu nebo n-propylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodných solí a proléčiv;



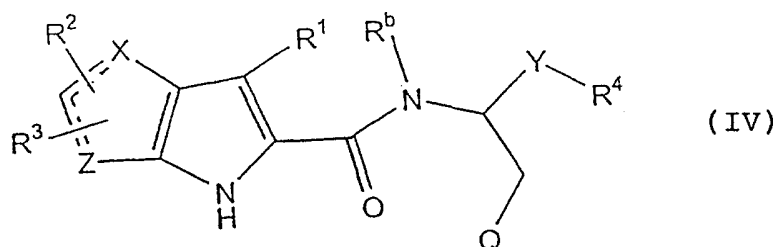
kde

R^1 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo fenylskupinu substituovanou až třemi alkylskupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogeny;

R^2 představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a

R^3 představuje cykloalkylskupinu se 3 až 7 atomy uhlíku; fenylskupinu; fenylskupinu substituovanou v poloze para alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, hydroxyalkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylskupinou; fenylskupinu substituovanou v poloze meta fluorem; nebo fenylskupinu substituovanou v poloze ortho fluorem;

proléčiv těchto sloučenin a farmaceuticky vhodných solí těchto sloučenin nebo proléčiv;



kde

Q představuje arylskupinu, substituovanou arylskupinu, heteroarylskupinu nebo substituovanou heteroarylskupinu;

Z a X představuje každý nezávisle (C, CH nebo CH_2), N, O nebo S;

X^1 představuje NR^a , $-CH_2-$, O nebo S;

každá přerušovaná čára nezávisle představuje vazbu nebo chybí, přičemž obě přerušované čáry současně nepředstavují vazbu;

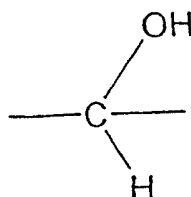
R^1 představuje vodík, halogen, skupinu -O-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -S-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-CF_3$, $-NH_2$, -NH-alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-N(alkyl)_2$ s 1 až 8 atomy

16.07.03

uhlíku v každé z alkylových částí, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, -alkenyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo -alkynyl se 2 až 8 atomy uhlíku;

R^a a R^b představuje každý nezávisle vodík nebo -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku;

Y představuje skupinu vzorce

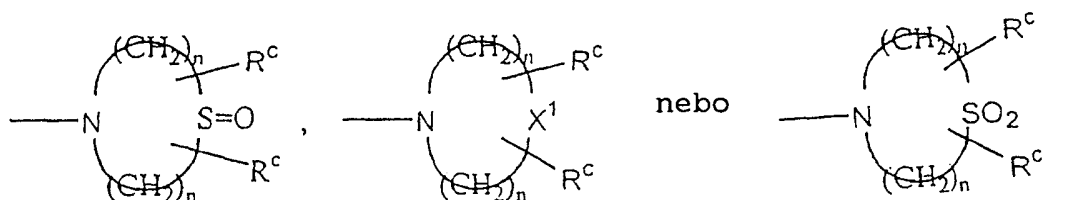


nebo chybí;

R^2 a R^3 představuje každý nezávisle vodík, halogen, -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-\text{CN}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{O}$ -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-\text{S}$ -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$ s 1 až 8 atomy uhlíku v každé z alkylových částí, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, -alkenyl se 2 až 8 atomy uhlíku nebo -alkynyl se 2 až 8 atomy uhlíku, nebo R^2 a R^3 dohromady s atomy na kruhu, k nimž jsou připojeny, tvoří pěti- nebo šestičlenný kruh obsahující 0 až 3 heteroatomy a 0 až 2 dvojné vazby;

R^4 představuje skupinu $-\text{C}(=\text{O})-\text{A}$;

A představuje skupinu $-\text{NR}^d\text{R}^d$, $\text{NR}^a\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$,



15.07.03

R^d nezávisle při každém svém výskytu představuje
vodík, alkylskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy-
skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, arylskupinu, sub-
stituovanou arylskupinu, heteroarylskupinu nebo
substituovanou heteroarylskupinu;

R^c nezávisle při každém svém výskytu představuje
vodík, $-C(=O)OR^a$, $-OR^a$, $-SR^a$ nebo $-NR^aR^a$; a

n představuje nezávisle číslo 1 až 3;

jejich stereoisomerů, farmaceuticky vhodných solí a proléčiv
a farmaceuticky vhodných solí proléčiv těchto sloučenin.

3. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že obsahuje inhibitor glykogen fosforylasy a
polymer zvyšující koncentraci, přičemž rozpustnost
inhibitoru glykogen fosforylasy ve vodném roztoku za
nepřítomnosti polymeru je nižší než 1,0 mg/ml při jakékoliv
hodnotě pH v rozmezí od 1 do 8.

4. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že je tuhou amorfni
disperzí.

5. Kompozice podle nároku 5, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že disperze je v podstatě homogenní.

6. Kompozice podle nároku 4, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je
téměř úplně amorfni.

7. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že je prostou fyzi-
kální směsí.

8. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že směs je v podstatě homogenní.

9. Kompozice podle nároku 7, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je
téměř úplně amorfni.

10. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitor glyko-
genfosforylasy je v tuhé amorfni disperzi, v níž je přítomna
pouze část polymeru zvyšujícího koncentraci.

11. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že se část inhibitoru glykogen fosfory-
lasy váže k jednomu nebo více z následujících zbytků enzymu
glykogen fosforylasy v jedné nebo obou podjednotkách:

rodičovská sekundární struktura	zbytek číslo
	13-23
šroubovice $\alpha 1$	24-37
otočka	38-39, 43, 46-47
šroubovice $\alpha 2$	48-66, 69-70, 73-74, 76-78
	79-80
řetězec $\beta 2$	91-92
	93
šroubovice $\alpha 3$	94-102
	103
šroubovice $\alpha 4$	104-115
	116-117
šroubovice $\alpha 5$	118-124
	125-128
řetězec $\beta 3$	129-130
řetězec $\beta 4$	159-160

16.07.03

	161
řetězec β 4b	162-163
	164-166
řetězec β 5	167-168
řetězec β 6	178
	179-190
řetězec β 7	191-192
	194, 197
řetězec β 9	198-200
řetězec β 10	220-226
	228-232
	233-236
řetězec β 11	237-239, 241, 243-247
	248-260
šroubovice α 7	261-276
řetězec β 11b	277-280.

12. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že se část inhibitoru glykogen fosfory-
lasy váže k části nebo všem částem následujících zbytků
enzymu glykogen fosforylasy v jedné nebo obou podjednotkách:

zbytek číslo

33-39
49-66
94
98
102
125-126
160
162
182-192
197
224-226
228-231

238-239

241

245

247.

13. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že se část inhibitoru glykogen fosfory-
lasy váže k části nebo všem částem následujících zbytků
enzymu glykogen fosforylasy v jedné nebo obou podjednotkách:

zbytek číslo

33-39

53

57

60

63-64

184-192

226

229.

14. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 2 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se část inhibitoru
glykogen fosforylasy váže k části nebo všem částem
následujících zbytků enzymu glykogen fosforylasy:

rodičovská sekundární
struktura

zbytek číslo

13-23

šroubovice $\alpha 1$

24-37

otočka

38-39, 43, 46-47

šroubovice $\alpha 2$

48-66, 69-70, 73-74, 76-78

79-80

řetězec $\beta 1$

81-86

87-88

řetězec β 2	89-92 93
šroubovice α 3	94-102 103
šroubovice α 4	104-115 116-117
šroubovice α 5	118-124 125-128
řetězec β 3	129-131 132-133
šroubovice α 6	134-150 151-152
řetězec β 4	153-160 161
řetězec β 4b	162-163 164-166
řetězec β 5	167-171 172-173
řetězec β 6	174-178 179-190
řetězec β 7	191-192 194, 197
řetězec β 8	198-209 210-211
řetězec β 9	212-216
řetězec β 10	219-226, 228-232 233-236
řetězec β 11	237-239, 241, 243-247 248-260
šroubovice α 7	261-276
řetězec β 11b	277-281
reversní otočka	282-289
šroubovice α 8	290-304.

15. Kompozice podle nároku 14, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se část inhibitoru glykogen
fosforylasy váže k části nebo všem částem následujících
zbytků enzymu glykogen fosforylasy v jedné nebo obou
podjednotkách:

rodičovská sekundární struktura	zbytek číslo
	13-23
šroubovice $\alpha 1$	24-37
otočka	38-39, 43, 46-47
šroubovice $\alpha 2$	48-66, 69-70, 73-74, 76-78
	79-80
řetězec $\beta 2$	91-92
	93
šroubovice $\alpha 3$	94-102
	103
šroubovice $\alpha 4$	104-115
	116-117
šroubovice $\alpha 5$	118-124
	125-128
řetězec $\beta 3$	129-130
řetězec $\beta 4$	159-160
	161
řetězec $\beta 4b$	162-163
	164-166
řetězec $\beta 5$	167-168
řetězec $\beta 6$	178
	179-190
řetězec $\beta 7$	191-192
	194, 197
řetězec $\beta 9$	198-200
řetězec $\beta 10$	220-226
	228-232

15.07.03

	233-236
řetězec β 11	237-239, 241, 243-247
	248-260
šroubovice α 7	261-276
řetězec β 11b	277-280.

16. Kompozice podle nároku 14, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se část inhibitoru glykogen
fosforylasy váže k části nebo všem částem následujících
zbytků enzymu glykogen fosforylasy v jedné nebo obou
podjednotkách:

zbytek číslo

33-39
49-66
94
98
102
125-126
160
162
182-192
197
224-226
228-231
238-239
241
245
247.

17. Kompozice podle nároku 14, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že se část inhibitoru glykogen
fosforylasy váže k části nebo všem částem následujících
zbytků enzymu glykogen fosforylasy v jedné nebo obou
podjednotkách:

zbytek číslo

33-39

53

57

60

63-64

184-192

226

229.

18. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy má
strukturu odpovídající obecnému vzorci I definovanému v
nároku 2.

19. Kompozice podle nároku 2, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen
ze souboru sestávajícího z

[(1S)-((R)-hydroxydimethylkarbamoylmethyl)-2-fenylethyl]-
amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-((R)-hydroxymethoxymethylkarbamoylmethyl)-2-fenyl-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-
-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-
-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové
kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4R)-dihydroxypyrrolidin-
-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové
kyseliny a

18.07.03

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

20. Kompozice podle nároku 18, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen
ze souboru sestávajícího z

[(1S)-((R)-hydroxydimethylkarbamoylmethyl)-2-fenylethyl]-
amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-((R)-hydroxymethoxymethylkarbamoylmethyl)-2-fenyl-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxypyrrolidin-1-yl)-
3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-
1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové
kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4R)-dihydroxypyrrolidin-
1-yl)-3-oxopropyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové
kyseliny a

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morfolin-4-yl-3-oxopropyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

21. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy má
strukturu odpovídající obecnému vzorci II definovanému v
nároku 2.

22. Kompozice podle nároku 2, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen
ze souboru sestávajícího z

18.07.03

[2-((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(1,1-dioxothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-
-indol-2-karboxylové kyseliny, a

[2-(1-oxothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-
-indol-2-karboxylové kyseliny.

23. Kompozice podle nároku 21, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen
ze souboru sestávajícího z

[2-((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu
5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
ethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

16.07.03

[(1S)-(4-fluorbenzyl)-2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(1,1-dioxothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, a

[2-(1-oxothiazolidin-3-yl)-2-oxoethyl]amidu 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

24. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy má strukturu odpovídající obecnému vzorci III definovanému v nároku 2.

25. Kompozice podle nároku 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen ze souboru sestávajícího z

5-acetyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-N-[3-[(fenylamino)karbonyl]fenyl]-1H-indol-3-karboxamidu,

5-acetyl-N-[3-[(cyklohexylamino)karbonyl]fenyl]-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-karboxamidu a

5-acetyl-N-[3-[[4-bromfenyl)amino]karbonyl]fenyl]-2,3-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-1H-indol-3-karboxamidu.

26. Kompozice podle nároku 24, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen ze souboru sestávajícího z

18.07.03

5-acetyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-N-[3-[(fenylamino)karbonyl]fenyl]-1H-indol-3-karboxamidu,

5-acetyl-N-[3-[(cyklohexylamino)karbonyl]fenyl-1-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indol-3-karboxamidu a

5-acetyl-N-[3-[[4-bromfenyl]amino]karbonyl]fenyl]-2,3-dihydroxy-1-methyl-2-oxo-1H-indol-3-karboxamidu.

27. Kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy má strukturu odpovídající obecnému vzorci IV definovanému v nároku 2.

28. Kompozice podle nároku 2, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen ze souboru sestávajícího z

[(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-amidu 2-chlor-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxylové kyseliny a

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 2-chlor-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxylové kyseliny.

29. Kompozice podle nároku 27, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že inhibitor glykogen fosforylasy je zvolen ze souboru sestávajícího z

[(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxoethyl]-amidu 2-chlor-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxylové kyseliny a

15.07.03

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]amidu 2-chlor-6H-thieno[2,3-b]pyrrol-5-karboxylové kyseliny.

30. Kompozice podle nároku 1 nebo 2, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že rozpustnost inhibitoru glykogen
fosforylasy ve vodném roztoku za nepřítomnosti polymeru
zvyšujícího koncentraci je méně než 1 mg/ml při jakémkoliv
pH v rozmezí od 1 do 8.

31. Kompozice podle nároku 30, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že rozpustnost inhibitoru glykogen fosfo-
rylasy ve vodě je méně než 0,5 mg/ml.

32. Kompozice podle nároku 3, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že rozpustnost inhibitoru glykogen fosfo-
rylasy ve vodě je méně než 0,5 mg/ml.

33. Kompozice podle nároku 31, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že rozpustnost je méně než 0,1 mg/ml.

34. Kompozice podle nároku 32, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že rozpustnost je méně než 0,1 mg/ml.

35. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitor glykogen
fosforylasy vykazuje poměr dávka : rozpustnost ve vodě
alespon 10 ml.

36. Kompozice podle nároku 35, kde poměr dávka :
: rozpustnost ve vodě je alespoň 400 ml.

37. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer zvyšující
koncentraci zahrnuje směs polymerů.

39. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci obsahuje alespoň jednu hydrofobní část a alespoň jednu hydrofilní část.

40. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymerem zvyšujícím koncentraci je ionizovatelný polymer.

41. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je zvolen ze souboru sestávajícího z ionizovatelných celulosových polymerů, neionizovatelných celulosových polymerů a vinylových polymerů a kopolymerů obsahujících substituenty zvolené ze souboru sestávajícího z hydroxylových, alkylacyloxylových a cyklických amidových substituentů.

42. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymerem zvyšujícím koncentraci je celulosový polymer.

43. Kompozice podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je zvolen ze souboru sestávajícího z hydroxypropyl methyl celulosy acetátu, hydroxypropylmethyl celulosy, hydroxypropyl celulosy, methyl celulosy, hydroxyethyl methyl celulosy, hydroxyethyl celulosy acetátu a hydroxyethyl ethyl celulosy.

44. Kompozice podle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je zvolen ze souboru sestávajícího z hydroxypropyl methyl celulosa acetátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celulosa sukcinátu, hydroxypropyl celulosa acetátu sukcinátu,

hydroxyethyl methyl celuloza sukcinátu, hydroxyethyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celuloza ftalátu, hydroxyethyl methyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxyethyl methyl celuloza acetátu ftalátu, karboxyethyl celulozy, karboxymethyl celulozy, celuloza acetátu ftalátu, methyl celuloza acetátu ftalátu, ethyl celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl methyl celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl celuloza acetátu ftalátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celuloza acetátu sukcinátu ftalátu, hydroxypropyl methyl celuloza sukcinátu ftalátu, celuloza propionátu ftalátu, hydroxypropyl celuloza butyrátu ftalátu, celuloza acetátu trimelitátu, methyl celuloza acetátu trimelitátu, ethyl celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl methyl celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl celuloza acetátu trimelitátu sukcinátu, celuloza propionátu trimelitátu, celuloza butyrátu trimelitátu, celuloza acetátu tereftalátu, celuloza acetátu iso-ftalátu, celuloza acetátu pyridindikarboxylátu, salicylová kyselina celuloza acetátu, hydroxypropyl salicylová kyselina celuloza acetátu, ethylbenzoová kyselina celuloza acetátu, hydroxypropyl ethylbenzoová kyselina celuloza acetátu, ethyl ftalová kyselina celuloza acetátu, ethyl nikotinová kyselina celuloza acetátu a ethyl pikolinová kyselina celuloza acetátu.

45. Kompozice podle nároku 42, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je zvolen ze souboru sestávajícího z hydroxypropyl methyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celuloza sukcinátu, hydroxypropyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxyethyl methyl celuloza sukcinátu, hydroxyethyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celuloza ftalátu, hydroxyethyl methyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxyethyl methyl celuloza acetátu ftalátu, karboxyethyl

15.07.03

celulose, karboxymethyl celulose, celuloza acetátu ftalátu, methyl celuloza acetátu ftalátu, ethyl celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl methyl celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl celuloza acetátu ftalátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celuloza acetátu sukcinátu ftalátu, hydroxypropyl methyl celuloza sukcinátu ftalátu, celuloza propionátu ftalátu, hydroxypropyl celuloza butyrátu ftalátu, celuloza acetátu trimelitátu, methyl celuloza acetátu trimelitátu, ethyl celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl methyl celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl celuloza acetátu trimelitátu sukcinátu, celuloza propionátu trimelitátu, celuloza butyrátu trimelitátu, celuloza acetátu tereftalátu, celuloza acetátu iso-ftalátu, celuloza acetátu pyridindikarboxylátu, salicylová kyselina celuloza acetátu, hydroxypropyl salicylová kyselina celuloza acetátu, ethylbenzoová kyselina celuloza acetátu, hydroxypropyl ethylbenzoová kyselina celuloza acetátu, ethyl ftalová kyselina celuloza acetátu, ethyl nikotinová kyselina celuloza acetátu a ethyl pikolinová kyselina celuloza acetátu.

46. Kompozice podle nároku 42, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je zvolen ze souboru sestávajícího z hydroxypropyl methyl celuloza acetátu sukcinátu, celuloza acetátu ftalátu, hydroxypropyl methyl celuloza ftalátu, methyl celuloza acetátu ftalátu, celuloza acetátu trimelitátu, hydroxypropyl celuloza acetátu ftalátu, celuloza acetátu tereftalátu a celuloza acetátu iso-ftalátu.

47. Kompozice podle nároku 46, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je zvolen ze souboru sestávajícího z hydroxypropyl methyl celuloza acetátu sukcinátu, hydroxypropyl methyl celuloza ftalátu, celuloza acetátu ftalátu a celuloza acetátu trimelitátu.

48. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymer zvyšující koncentraci je přítomen v množství, které je dostatečné, aby kompozici umožnilo dosáhnout maximální koncentrace inhibitoru glykogen fosforylasy v aplikačním prostředí, která je 1,25-násobkem maximální koncentrace dosažené kontrolní kompozicí, která obsahuje ekvivalentní množství inhibitoru glykogen fosforylasy, ale neobsahuje polymer zvyšující koncentraci.

49. Kompozice podle nároku 48, v y z n a č u j í c í s e t í m , že maximální koncentrace inhibitoru glykogen fosforylasy v aplikačním prostředí je alespoň dvojnásobkem maximální koncentrace dosažené kontrolní kompozicí.

50. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ve vodném aplikačním prostředí vykazuje plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase pro jakýkoliv časový úsek alespoň devadesáti minut mezi dobou uvedení do aplikačního prostředí a dobou asi 270 minut po uvedení do aplikačního prostředí, která je alespoň 1,25-násobkem této plochy u kontrolní kompozice, která obsahuje ekvivalentní množství inhibitoru glykogen fosforylasy a neobsahuje polymer zvyšující koncentraci.

51. Kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že poskytuje relativní biologickou dostupnost, která je alespoň 1,25 vzhledem ke kontrolní kompozici, která obsahuje ekvivalentní množství inhibitoru glykogen fosforylasy a neobsahuje polymer zvyšující koncentraci.

15.07.03

52. Kompozice podle nároku 48, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že aplikačním prostředím je in vitro
prostředí.

53. Kompozice podle nároku 48, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že aplikačním prostředím je in vivo
prostředí.

54. Kompozice podle nároku 53, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že aplikačním prostředím je gastro-
intestinální trakt živočicha.

55. Kompozice podle nároku 54, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že živočichem je člověk.

56. Kompozice podle nároku 50, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že aplikačním prostředím je in vitro
prostředí.

57. Kompozice podle nároku 50, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že aplikačním prostředím je in vivo
prostředí.

58. Kompozice podle nároku 57, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že aplikačním prostředím je gastro-
intestinální trakt živočicha.

59. Kompozice podle nároku 58, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že živočichem je člověk.

60. Kompozice podle nároku 4, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že disperze se připraví rozpouštěd-
lovým postupem.

61. Kompozice podle nároku 60, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že rozpouštědlovým postupem je
rozprašovací sušení.

62. Způsob léčení diabetes, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se pacientu trpícímu diabetes podává terapeu-
tický účinný množství kompozice podle kteréhokoliv z nároků
1 až 3.

63. Způsob podle nároku 62, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že diabetes je non-insulin dependentní diabetes
mellitus, diabetes typu 2.

64. Způsob podle nároku 62, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že diabetes je insulin dependentní diabetes
mellitus, diabetes typu 1.

65. Způsob léčení nebo stanovení diagnózy stavu
zvoleného ze souboru sestávajícího z aterosklerózy,
diabetické neuropatie, diabetické nefropatie, diabetické
retinopatie, katarakty, hypercholesterolémie, hypertrigly-
ceridémie, hyperlipidémie, hyperglykémie, hypertenze,
tkáňové ischemie, ischemie myokardu, resistance vůči
insulinu, bakteriální infekce, diabetické kardiomyopatie
a inhibice nádorového růstu, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že se pacientu podává terapeutický účinný množství
kompozice podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3.

66. Způsob inhibice glykogen fosforylasy, v y -
z n a č u j í c í s e t í m , že se pacientu s potřebou
inhibice glykogen fosforylasy podává kompozice podle
kteréhokoliv z nároků 1 až 3 v množství inhibujícím glykogen
fosforylasu