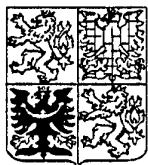


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1720-90**
 (22) Přihlášeno: 05. 04. 90
 (30) Právo přednosti:
 06. 04. 89 JP 89/87785
 (40) Zveřejněno: 13. 08. 91
 (47) Uděleno: 28. 04. 09
 (24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 06. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

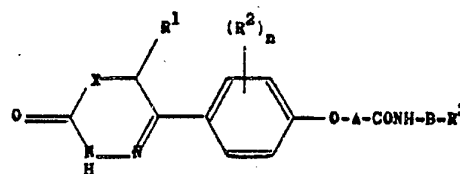
(51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/53
A 61 K 31/495

(73) Majitel patentu:
 SANKYO COMPANY, LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:
 Yokoyama Tomihisa, Tokyo, JP;
 Fukami Masaharu, Tokyo, JP;
 Kataoka Mitsuru, Tokyo, JP;

(54) Název vynálezu:
**Farmaceutický prostředek pro léčbu
 očních poruch**

(57) Anotace:
 Řešení spočívá ve farmaceutickém prostředku pro léčbu očních poruch, spojených se zvýšeným nitroočním tlakem. Tyto prostředky obsahují jako svou účinnou složku sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ znamená atom vodíku nebo alkyl nebo alkoxyly vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, R² znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo karboxylovou skupinu, R³ znamená heterocyklický zbytek, aminoskupinu, popřípadě mono- nebo disubstituovanou, A a B znamenají alkylenový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku, X znamená -NH- nebo -CH₂- a n znamená 1, 2 nebo 3, nebo sůl nebo ester těchto látek, přijatelný z farmaceutického hlediska.



(I)

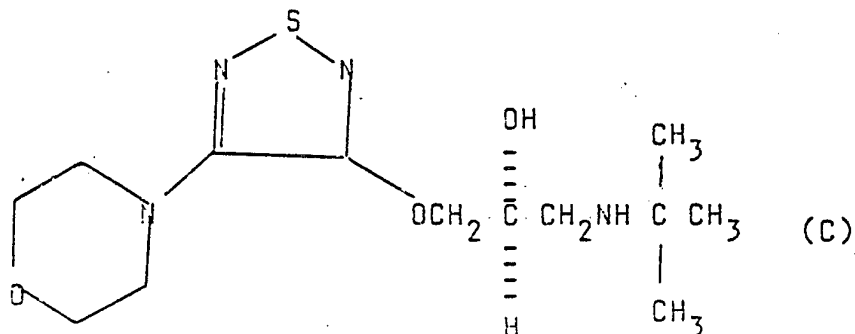
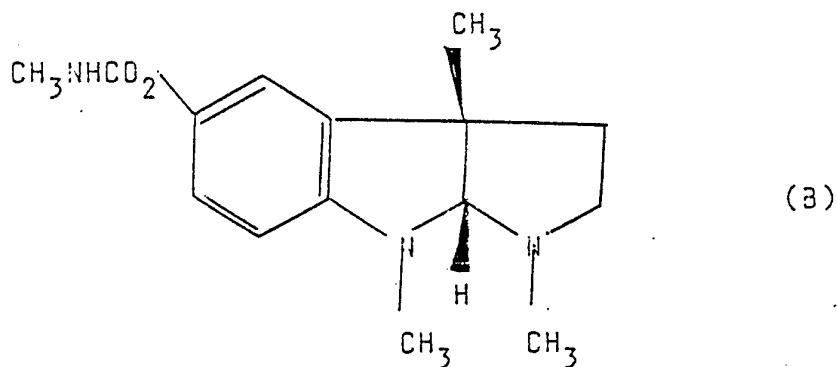
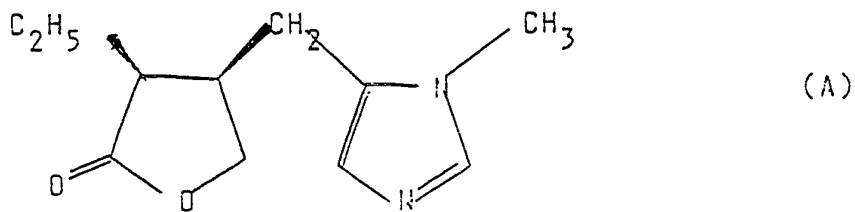
Farmaceutický prostředek pro léčbu očních poruch

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických prostředků pro léčbu očních poruch, zejména pro snížení nitroočního tlaku.

Dosavadní stav techniky

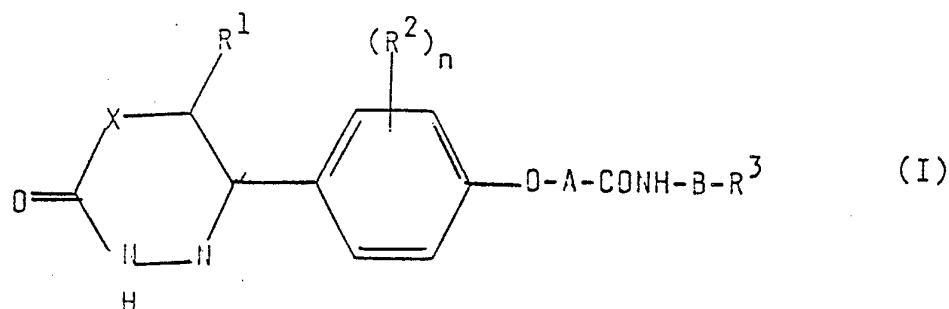
Typickými sloučeninami, které mají hypotenzivní účinnost v případě nitroočního tlaku jsou pilokarpin, fysostigmin a timolol, které je možno vyjádřit strukturními vzorci A, B a C



Vynález si klade za úkol navrhnout prostředky, snižující nitrooční tlak s obsahem látek, které tento tlak účinně snižují. Tyto látky je možno zpracovávat na oční kapky nebo jiné prostředky pro použití do oka při léčbě glaukomu a/nebo oční hypertenze.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutické prostředky pro léčbu očních poruch, zejména pro snížení nitroočního tlaku, které obsahují jako svou účinnou složku sloučeniny obecného vzorce I



kde

- R^1 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku nebo alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku,
 R^2 stejné nebo různé znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo karboxyskupinu,
 R^3 znamená heterocyklickou skupinu, aminoskupinu, popřípadě mono- nebo disubstituovanou, přičemž substituenty na aminoskupině se volí ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku s alespoň jedním dalším substituentem ze skupiny a)
 (skupina a): fenyl, substituovaný fenyl se substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 6 atomech uhlíku, atomy halogenu, dále naftyl, substituovaný naftyl se substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 6 atomech uhlíku a atom halogenu a dále heterocyklické skupiny),
 A a B, stejné nebo různé, znamenají alkylenový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku,
 X znamená skupinu vzorce $-NH-$ nebo $-CH_2-$ a
 n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3.

Heterocyklické zbytky obsahují 5 až 7 atomů v kruhu včetně alespoň jednoho atomu dusíku a popřípadě obsahují 1 až 3 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a/nebo dusík. Tyto heterocyklické zbytky jsou nesubstituované nebo nesou jeden substituent ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alifatický acylový zbytek o 2 až 7 atomech uhlíku, fenylový zbytek nebo substituovaný fenylový zbytek se substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo atom halogenu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou fenyltriazinové nebo fenylpyridazinonové deriváty. Jejich účinnost proti zvýšenému nitroočnímu tlaku nebyla až dosud popsána.

Až na některé výjimky jsou sloučeniny obecného vzorce I známé z evropských patentových spisů č. 178189 a 238357. V těchto patentových spisech se uvádí, že sloučeniny obecného vzorce I mají farmaceutické použití včetně kardiotonického účinku, antihypertenzivního účinku, inhibičního účinku na žaludeční sekreci a účinek na inhibici shlukování krevních destiček.

Ve sloučeninách obecného vzorce I má alkylový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku přímý nebo rozvětvený řetězec a jde tedy o methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek. butyl, terc. butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl nebo 2-ethylbutyl, s výhodou jde o alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, zvláště o methyl.

Ve sloučeninách obecného vzorce I může mít alkoxykupina o 1 až 6 atomech uhlíku přímý nebo rozvětvený řetězec a jde tedy o methoxykupinu, ethoxykupinu, propoxykupinu, isopropoxykupinu, butoxykupinu, isobutoxykupinu, sek. butoxykupinu, terc. butoxykupinu, pentoxykupinu, isopentoxykupinu, 2-ethylbutoxykupinu, neopentoxykupinu, 1-methylpropoxykupinu, hexyloxyl, 4-methylpentoxyl, 3-methylpentoxyl, 2-methylpentoxyl, 1-methylpentoxyl, 3,3-dimethylbutoxyl, 2,2-dimethylbutoxyl, 1,1-dimethylbutoxyl, 1,2-dimethylbutoxyl, 1,3-dimethylbutoxyl, 2,3-dimethylbutoxyl nebo 2-ethylbutoxyl, s výhodou alkoxykupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methoxykupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I je atomem halogenu atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, s výhodou atom fluoru nebo chloru.

Alifatickou acylovou skupinou o 2 až 7 atomech uhlíku může být acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl nebo heptanoyl, s výhodou jde o alifatickou acylovou skupinu o 2 až 5 atomech uhlíku, zvláště o acetyl.

Mono- nebo disubstituovanou aminoskupinou může být methylaminoskupina, dimethylaminoskupina, ethylaminoskupina, ethylethylaminoskupina, diethylaminoskupina, propylaminoskupina, butylaminoskupina, pentylaminoskupina, hexylaminoskupina, benzylaminoskupina, o-, m- nebo p-methylbenzylaminoskupina, o-, m- nebo p-methoxybenzylaminoskupina, o-, m- nebo p-chlorbenzylaminoskupina, o-, m- nebo p-fluorbenzylaminoskupina, benzykmethylaminoskupina, fenylethylaminoskupina, fenylpropylaminoskupina, fenylbutylaminoskupina, naftylmethylaminoskupina, naftylethylaminoskupina, pyrrolidinethylaminoskupina, piperidinethylaminoskupina, thiomorfolinethylaminoskupina, piperazinethylmethylaminoskupina,

4-methylpiperazinethylaminoskupina,
 4-fenylpiperazinethylaminoskupina,
 4-acetyl-piperazinethylaminoskupina,
 4-propionylpiperazinethylaminoskupina,
 2-pyridinylmethylaminoskupina, 2-pyridinylethylaminoskupina,
 3-pyridinylethylaminoskupina nebo 4-pyridinylethylaminoskupina,
 s výhodou jde o mono- nebo dialkylaminoskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.

Heterocyklickou skupinou je pěti- až sedmičlenná (s výhodou pěti- až šestičlenná) heterocyklická skupina, obsahující alespoň jeden atom dusíku a popřípadě 1 až 3 (s výhodou 1) další heteroatom ze skupiny kyslík, síra a/nebo dusík. Příkladem těchto heterocyklických skupin mohou být pyrrolidinyl, piperidinyl, hexahydroazepinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, 4-ethylpiperazinyl, 4-fenylpiperazinyl, 4-(0, m- nebo p-methylfenyl)piperazinyl, 4-(0, m- nebo p-metzoxyfenyl)piperazinyl, 4-(o-, m- nebo p-chlorfenyl)piperazinyl, 4-(o-, m- nebo p-fluorfenyl)piperazinyl, 4-acetyl-piperazinyl, 4-propionylpiperazinyl, pyrrolyl, pyridinyl, 2-, 2- nebo 4-methylpyridinyl, 2-, 3- nebo 4-fenylpyridinyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl nebo pyrazinyl, s výhodou pyrrolyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, 4-methylpyridazinyl, 4-fenylpyridazinyl, 4-acetylpyridazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl nebo pyrrolidinyl, zvláště jde o morfolinyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl nebo pyridinyl.

Alkylenovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku ve významu A a B je alkylenový zbytek jako methylen, methylmethylen, dimethylemthylen, propylmethylen, butylmethylen, 1-isobutylethylen, 1-methylethylen, 2-isobutylethylen, 2-methylethylen, 1,1-dimethylethylen, 2,2-dimethylethylen, 1-propylethylen, 2-propylethylen, 1-butylethylen, 2-butylethylen, ethylen, propylen, 1,1-dimethyltrimethylen, 2,2-dimethyltrimethylen, 3,3-dimethyltrimethylen, 1-propyltrimethylen, 2-propyltrimethylen, 3-propyltrimethylen, 1-butyltrimethylen, 2-butyltrimethylen, 3-butyltrimethylen, trimethylen, tetramethylen, 1-methyltrimethylen, 2-methyltrimethylen, 3-methyltrimethylen, pentamethylen nebo hexamethylen. Skupina A je s výhodou methylenová, methylmethylenová, ethylenová, trimethylenová nebo propylenová skupina, s výhodou zejména methylenová skupina. Skupina B je s výhodou ethylenová, propylenová, trimethylenová nebo tetramethylenová skupina, zvláště ethylenová skupina.

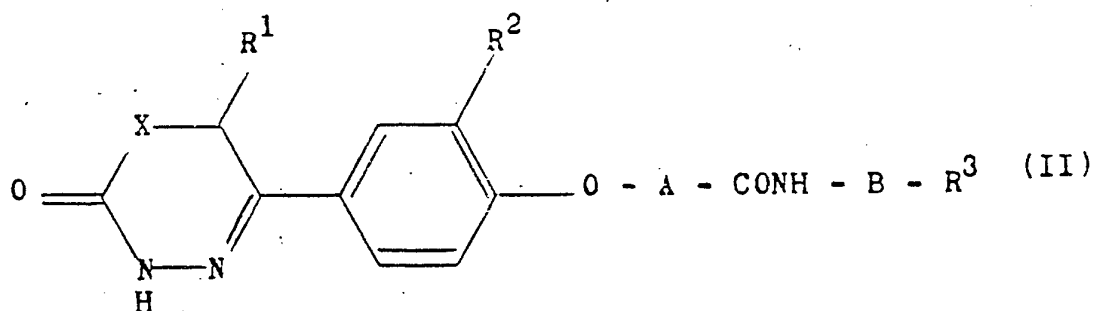
Sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit soli, které také spadají do oboru vynálezu. Sloučeniny, v nichž R^2 znamená karboxylovou skupinu mohou tvořit soli s bázemi, výhodné soli jsou soli s alkalickými, kovy nebo s kovy alkalických zemin jako soli sodné, draselné nebo vápenaté. Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 má význam, odlišný od karboxylové skupiny mohou tvořit soli s kyselinami, výhodnými solemi jsou soli s anorganickými

kyselinami jako dusičnany, chloristany, sírany, fosfáty nebo soli s kyselinami halogenovodíkovými jako jsou hydrofluoridy, hydrochloridy, hydrobromidy nebo hydrojodidy, dále soli s kyselinami alkylsulfonovými o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, například methansulfonáty, trifluormethansulfonáty nebo ethylsulfonáty, soli s arylsulfonovými kyselinami jako benzensulfonáty nebo p-toluensulfonáty, soli s organickými kyselinami jako fumaráty, jantaran, citráty, vinany, šťavelany nebo maleáty nebo soli s kyselými aminokyselinami jako glutamát nebo aspartát.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená karboxylovou skupinu mohou také tvořit estery, které také spadají do oboru vynálezu. Příkladem těchto esterů mohou být alkylestery o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, dále alkylestery o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části se substituentem ze skupiny fenyl, popřípadě substituovaný alkylovým nebo alkoxylovým zbytkem vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo atomem halogenu, naftyl, popřípadě substituovaný alkylovým nebo alkoxylovým zbytkem vždy o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo atomem halogenu, dále může jít o fenylester, fenylester se substituentem ze skupiny alkyl nebo alkoxy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo atom halogenu, naftylester nebo naftylester se substituentem ze skupiny alkyl nebo alkoxy vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo atom halogenu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat v molekule asymetrický atom uhlíku v závislosti na povaze některých substituentů. V těchto případech budou existovat stereoisomery v konfiguraci R a S. Tyto jednotlivé isomery nebo jejich směsi také spadají do oboru vynálezu.

Příkladem výhodných sloučenin obecného vzorce I mohou být sloučeniny obecného vzorce II



kde

- 1) R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou atom vodíku nebo methyl,
- 2) R^2 znamená atom vodíku, methyl nebo atom halogenu, s výhodou atom vodíku, fluoru nebo chloru,
- 3) R^3 znamená heterocyklickou skupinu s 5 až 6 atomy v kruhu, zvláště pyrolyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, 4-methylpyridazinyl,

- 4-fenylpyridazinyl, 4-acetylpyridazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl nebo pyrrolidinyl, zvláště pak morfolinyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl nebo pyridinyl,
- 4) R^3 znamená aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,
- 5) A znamená alkylenový zbytek o 1 až 2 atomech uhlíku, s výhodou methylenový zbytek,
- 6) B znamená alkylenový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku, s výhodou ethylenový zbytek,
- 7) X má shora uvedený význam a/nebo
- 8) n znamená 1.

Tyto významy jednotlivých symbolů v obecném vzorci II jsou výhodné jak jednotlivě, tak v libovolných kombinacích.

Reprezentativní sloučeniny, které se podle vynálezu zpracovávají na farmaceutické prostředky jsou uvedeny například v následující tabulce, kde jsou číslovány, vynález však nemá být na použití těchto sloučenin omezen. Některé z těchto látek jsou znovu uváděny v průběhu přihlášky pod čísly, pod kterými jsou v tabulce uvedeny.

V následující tabulce jsou jednotlivé skupiny označovány následujícími zkratkami:

Me	methyl
mor	morfolinyl
2-pyri	2-pyridyl
3-pyri	3-pyridyl
4-pyri	4-pyridyl
1-pyrr	1-pyrrolidinil
thiomor	thiomorfolinyl
1-pipz	1-piperazinyl
4-me-1-pipz	4-methyl-1-piperazinyl
4-ph-1-pipz	4-fenyl-1-piperyzinyl
4-ac-1-pipz	4-acetyl-1-piperazinyl
1-pipd	1-piperidyl
dimeam	N,N-dimethylaminoskupina
bzmeam	N-benzyl-N-methylaminoskupina
moretmeam	N-morfolinethyl-N-methylaminoskupina

č.	R ¹	R ²	R ³	A	B	X
1.	Me	Cl	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
2.	H	Cl	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
3.	Me	Cl	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
4.	Me	Cl	2-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
5.	H	Cl	1-pyrr	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
6.	Me	H	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
7.	Me	F	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
8.	H	Cl	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
9.	Me	Cl	thiomor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
10.	Me	Cl	1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
11.	Me	Cl	4-me-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
12.	Me	Cl	4-ph-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
13.	Me	Cl	1-pipd	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
14.	Me	Cl	1-pyrr	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
15.	Me	Cl	2-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
16.	Me	Cl	3-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
17.	Me	Cl	4-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
18.	Me	Cl	mor	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
19.	H	H	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NH-
20.	H	H	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
21.	Me	Cl	4-ac-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
22.	Me	H	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
23.	H	Cl	thiomor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
24.	Me	Cl	thiomor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
25.	Me	Cl	1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
26.	Me	Cl	4-me-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
27.	Me	Cl	4-ph-1-pipz	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
28.	Me	Cl	1-pipd	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
29.	H	Cl	1-pipd	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
30.	Me	Cl	1-pyrr	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
31.	H	Cl	2-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
32.	H	H	2-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
33.	Me	Cl	3-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
34.	Me	Cl	dimeam	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
35.	Me	Cl	bzmeam	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
36.	Me	Cl	moretmeam	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -

č.	R ¹	R ²	R ³	A	B	X
37.	Me	F	mor	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -
38.	Me	Cl	4-pyri	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-CH ₂ -

Ze sloučenin, které jsou v tabulce uvedeny, jsou nejuvhodnější sloučeniny č. 1, 2, 3, 4, 5, 8, 15 a 31.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit postupy, které jsou známy z EP patentových spisů č. 178 189 nebo 238 357 nebo modifikací uvedených postupů.

Fyziologická účinnost a využití uvedených látek ke snížení nitroočního tlaku budou dále uvedeny v příkladové části přihlášky.

K pokusům byli užiti samci bílých králíků (New Zealand) s hmotností přibližně 2,5 kg, zvířata byla rozdělena do skupin po pěti. Byla krmena ve zvláštní komoře s teplotou 23 °C a relativní vlhkostí 60 % při osvětlení 12 hodin denně (od 7.00 do 19.00) při volné dodávce vody a omezené dodávce krmiva. Pro pokusy byly užiti králíci bez zjištěných očních abnormalit.

Vzorky byly připraveny rozpouštěním příslušných množství účinných látek ve 30 až 60 ml 0,1 N kyseliny chlorovodíkové s následným zředěním tohoto roztoku 100 mM fosforečnanem sodným (pufr o pH 7,2) k úpravě pH na 5 až 7. V případě timololmaleátu byly užity 0,5% oční kapky (Timoptol 0,5 %, Santen Seiyaku).

Příklad 1

Účinnost na zvýšený nitrooční tlak, vyvolaný zatížením vodou (test na přetížení vodou).

Králíci byli anestetizováni urethanem (1,0 g na kg nitrožilně) a byl změřen nitrooční tlak. Bezprostředně potom bylo do jednoho, pokusného oka nakapáno 50 ml zkušebního vzorku při použití sloučenina 1 v koncentraci 0,2 %. Do kontrolního oka byla nakapána stejné množství ředidla bez účinné látky. 90 minut po nakapání byl opět změřen nitrooční tlak.

Potom bylo provedeno zatížení vodou tak, že byla perorálně podána voda z vodovodu v anestezii v množství 60 ml na kg hmotnosti králíka a potom byl po určité době měřen nitrooční tlak v obou očích. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Čas (h)	nitrooční tlak kontrolní oko	(mm Hg) pokusné oko
1,5	17,1 ± 1,1	18,2 ± 1,1
2	32,4 ± 1,5	27,7 ± 1,4
2,5	27,1 ± 1,4	21,7 ± 1,5
3	22,8 ± 1,1	20,2 ± 1,8
3,5	21,5 ± 1,4	18,3 ± 1,5
4	20,1 ± 1,2	16,9 ± 1,5

Poznámka k tabulce:

a) voda byla podána po měření, provedeném za 1,5 hodiny.

Bylo možno prokázat statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$, párový t-test) pro nitrooční tlak po 0,5 a 1,0 hodině po zatížení, tj. za 2 a 2,5 hodiny při použití sloučeniny 1 v koncentraci 0,2 %.

Příklad 2

Snížení normálního nitroočního tlaku

Povrch rohovky králíků byl anestetizován očními kapkami oxybuprocainu (0,4% Benoxil, Santen Seiyaku). Nitrooční tlak byl měřen plošným pneumatickým tonometrem (Alcon Applanation Pneumatograph, Nippon Alcon). Měření bylo provedeno dvakrát nebo třikrát na každém oku králíka a byla vypočítána průměrná hodnota, která byla považována za nitrooční tlak. Po změření nitroočního tlaku bylo třikrát nakapáno 25 ml zkušební vzorku do jednoho pokusného oka v intervalu 2 minut. Do druhého oka bylo nakapáno stejné množství ředidla bez účinné látky. Potom byl po určité době měřen nitrooční tlak v obou očích.

Výsledky pokusů s použitím sloučeniny 1 v koncentracích 0,05 %, 0,1 % a 0,2 % jsou uvedeny v tabulce.

Koncentrace účinné látky 0,05 %

Čas (h)	nitrooční tlak (mm Hg)	
	kontrolní oko	pokusné oko
0	19,6 ± 1,0	19,6 ± 1,07
0,5	22,5 ± 1,0	21,9 ± 1,1
1,0	20,7 ± 1,1	20,4 ± 0,7
2,0	21,8 ± 1,1	20,8 ± 1,6
3,0	22,8 ± 0,8	20,9 ± 1,0 ^x
4,0	23,4 ± 0,7	22,5 ± 1,3
5,0	22,3 ± 1,7	22,1 ± 0,9

^x znamená statisticky významný rozdíl ve srovnání s kontrolním okem ($p < 0,05$, párový t-test).

Koncentrace účinné látky 0,1 %

Čas (h)	nitrooční tlak (mm Hg)	
	kontrolní oko	pokusné oko
0	23,1 ± 0,9	23,1 ± 0,8
0,5	19,9 ± 1,0	19,9 ± 1,2
1,0	21,3 ± 0,9	21,5 ± 1,5
2,0	19,7 ± 0,6	19,1 ± 1,1
3,0	23,6 ± 0,8	20,4 ± 1,0 ^x
4,0	20,7 ± 0,4	18,5 ± 0,7
5,0	20,3 ± 0,9	18,4 ± 1,5
6,0	20,8 ± 1,0	19,5 ± 1,4
7,0	20,6 ± 0,6	19,3 ± 0,7 ^x

Hvězdičkou jsou opět označeny statisticky významné rozdíly mezi pokusným a kontrolním okem ($p < 0,05$, párový t-test).

Koncentrace účinné látky 0,2 %

Čas (h)	nitrooční tlak (mm Hg)	
	kontrolní oko	pokusné oko
0	21,5 ± 0,8	21,5 ± 0,9
0,5	22,4 ± 1,6	21,7 ± 0,9
1,0	21,6 ± 1,3	19,4 ± 1,2 ^x
2,0	20,8 ± 0,9	18,9 ± 0,9 ^x
3,0	21,2 ± 0,7	18,1 ± 0,3 ^x
4,0	21,6 ± 1,0	17,5 ± 1,2 ^x
5,0	21,8 ± 1,0	19,4 ± 1,5 ^x
6,0	20,2 ± 1,0	18,4 ± 1,2 ^x
7,0	20,6 ± 1,4	19,2 ± 1,8 ^x

Hvězdičkou jsou opět označeny statisticky významné rozdíly mezi pokusným a kontrolním okem ($p < 0,05$, párový t-test).

Nitrooční tlak v kontrolním oku a v pokusném oku byl před nakapáním vzorků do očí králíka přibližně stejný. Pro zkušební vzorek s koncentrací 0,05 % účinné látky došlo ke statisticky významnému poklesu nitroočního tlaku o 1,9 mm Hg 3 hodiny po nakapání do oka. Pro vzorek s koncentrací 0,1 % došlo ke statisticky významnému snížení nitroočního tlaku o 3,2 a 1,3 mm Hg po 3 a 7 hodinách od nakapání. Pro vzorek s koncentrací 0,2 % došlo ke statisticky významnému snížení nitroočního tlaku ($p < 0,05$, párový t-test) při všech měřeních od 1 až do 7 hodin od nakapání do oka. K maximálnímu snížení nitroočního tlaku přitom došlo 4 hodiny po nakapání, rozdíl mezi tlakem v kontrolním oku a v oku pokusném dosáhl v této době 4,1 mm Hg.

Je tedy zřejmé, že stupeň účinku na nitrooční tlak u králíka je závislý na koncentraci účinné látky v očních kapkách.

Příklad 3

Účinek snížení normálního nitroočního tlaku

Po anesthesii povrchu rohovky u králíků očními kapkami s obsahem oxybuprocainu (0,4% Benoxil, Santen Seiyaku) byl měřen u králíka nitrooční tlak pneumatickým plošným tonometrem (Alcon Applanation Pneumatograph, Nippon Alcon). Měření bylo prováděno dvakrát nebo třikrát na každém oku a byla vypočítána průměrná hodnota, která byla považována za nitrooční tlak. Po změření tlaku bylo nakapáno do jednoho, pokusného oka 25 ml vzorku, kapání bylo provedeno celkem 3x v intervalu 2 minuty. Do druhého, kontrolního oka bylo nakapáno ředidlo bez účinné látky. Po ukončení kapání byl v časových intervalech měřen nitrooční tlak.

Na základě naměřených hodnot byly výsledky znázorněny graficky tak, že nitrooční tlaky na pokusném a kontrolním oku byly vyneseny na ose pořadnic a na ose úseček byl vynesen čas po nakapání do oka. Plocha pod získanými křivkami byla vypočítána a hodnoty pro jednotlivé zkoumané látky byly srovnány s hodnotami pro 0,5 % timololmaleát, které byly uvedeny jako hodnota 1. Tímto způsobem byly získány indexy snížení nitroočního tlaku pro zkoumané látky. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Sloučenina č.	Koncentrace v %	index účinnosti na snížení tlaku
1.	0,2	4,09
2.	0,5	1,31
3.	0,05	2,50
4.	0,1	1,21
5.	1,0	0,67

Příklad 4

Toxicita u krysy

Ke stanovení byli užití krysy samci kmene F344 vždy po pěti ve skupině. Sloučenina 2 byla uvedena do suspenze v 0,2% roztoku CMC a suspenze byla podána perorálně v dávce 0,5 ml/100 g hmotnosti krysy. Sloučeniny byly podávány každý den v 9 hodin ráno celkem 4 dny. Po 24 hodinách po posledním podání byly krysy anestetizovány éterem a krev a orgány byly zváženy a podrobeny zkoumání na patologické změny.

Na orgánech nebylo možno prokázat žádné zjevné změny, jejichž příčinou by mohlo být podávání sloučeniny 2. Byly získány následující údaje o toxicitě:

Dávka (mg/kg)	125	250	500
lethalita	0/5	0/5	1/5

Tyto výsledky prokazují, že sloučenina 2 neměla žádné toxické účinky v dávkách, které jsou vhodné pro léčebné použití.

Prostředek pro snížení nitroočního tlaku podle vynálezu tedy má dobrou účinnost a velmi nízkou toxicitu a je vhodný pro léčebné použití při léčbě glaukomu a/nebo nitrooční hypertenze.

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou podávají ve formě prostředků, vhodných pro místní podání do oka, například ve formě roztoků, suspenzí, gelů, mastí nebo v pevné formě.

Tyto prostředky v typických případech obsahují 0,001 až 10 %, s výhodou 0,01 až 5 % hmot. sloučenin obecného vzorce I. Přestože je možno sloučeniny obecného vzorce I použít jako jediné léčivo, je možno do prostředku včlenit ještě β -blokátor jako timololmaleát nebo pilokarpin, který je stimulační látkou pro parasymptikus.

Farmaceutický prostředek s obsahem uvedených účinných látek je možno snadno připravit tak, že se smísí účinná látka s netoxickým anorganickým nebo organickým nosičem pro oftalmologické použití. Typickými přijatelnými nosiči pro toto použití jsou voda, směs vody a s vodou mísitelného rozpouštědla, například alkanolu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo aralkanolu,

dále rostlinné oleje, polyalkylenglykol, gely na bázi vazelíny, athylcelulóza, ethyloléat, karboxymethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, isopropylmyristát a další obvykle užívané nosiče. Farmaceutický prostředek může také obsahovat netoxické pomocné látky jako emulgátory, konzervační látky, látky, udržující vlhkost, a podobně, například včetně polyethylenglykolu 200, 300, 400 nebo 600, prostředku carbowax 1 000, 1 500, 4 000, 6 000 nebo 10 000, kvarterní amoniové sloučeniny, sterilizovatelné při nízkých teplotách a netoxické, antibakteriální látky jako fenylrtuťnaté soli, thymerosal, methyl- nebo propylparaben, benzylalkohol, fenylethanol, jeden nebo větší počet pufrů jako chlorid sodný, boritan sodný a octan sodný, pufr s kyselinou glukonovou, sorbitanmonolaurát, triethanolamin, polyoxyethylensorbitanmonopalmitát, sodná sůl dioktylsulfosukcinátu, monothioglycerol, thiosorbitol, kyselina ethylendiamintetraoctová a další pomocné látky.

Mimoto je možno použít jako nosné prostředí běžné pomocné látky pro použití v očním lékařství včetně obvyklých systémů s obsahem fosfátových pufrů, isotonických boritanů, isotonických roztoků chloridu sodného, boritanu sodného a další nosná prostředí.

Farmaceutické prostředky mohou mít formu pevného prostředku, který zůstává po podání prakticky beze změny nebo formu biologicky se rozpadající, která je rozpustná v slzách nebo se rozpadá jiným způsobem.

Sloučeninu obecného vzorce I je možno použít v množství 0,001 až 50 mg, s výhodou 0,01 až 20 mg na kg tělesné hmotnosti. V závislosti na potřebné denní dávce je možno sloučeninu podávat buď jednou, nebo častěji denně.

Dále budou uvedeny příklady, které podrobněji popisují přípravu očních kapek.

Příprava 1

Sloučenina 1	0,2 g
hydrogenfosforečnan sodný	0,716 g
dihydrogenfosforečnan sodný	0,728 g
chlorid sodný	0,4 g
methyl-p-hydroxybenzoát	0,028 g
propyl-p-hydroxybenzoát	0,014 g
sterilizovaná čistá voda	q.s.
kyselina chlorovodíková	q.s.
celkové množství	100 ml

Složky se rozpustí, čímž vzniknou běžným způsobem oční kapky.

Příprava 2

Sloučenina 2	0,5 g
hydrogenfosforečnan sodný	0,5 g
dihydrogenfosforečnan sodný	1,1 g
chlorid sodný	0,3 g
benzethoniumchlorid	0,01 g
sterilizovaná čistá voda	q.s.
kyselina chlorovodíková	q.s.
celkové množství	100 ml

Složky se rozpustí, čímž vzniknou běžným způsobem oční kapky.

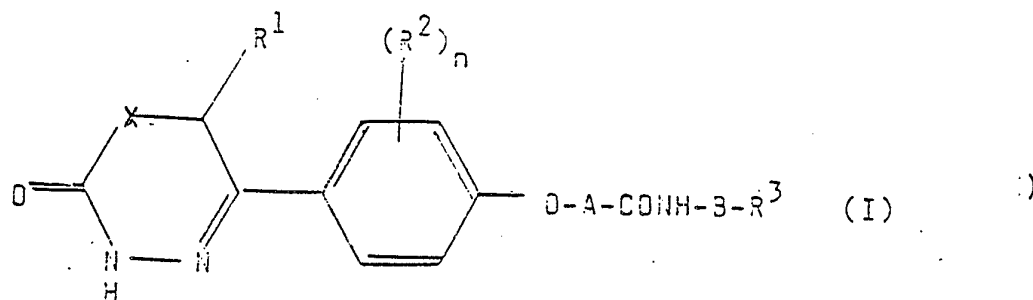
Příprava 3

Sloučenina 5	1,0 g
hydrogenfosforečnan sodný	0,4 g
dihydrogenfosforečnan sodný	1,0 g
chlorid sodný	0,69 g
10 % roztok benzalkoniumchloridu	100 ml
sterilizovaná čistá voda	q.s.
kyselina chlorovodíková	q.s.
celkové množství	100 ml

Složky se rozpustí, čímž se obvyklým způsobem připraví oční kapky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostředek pro léčbu očních poruch, vyznačující se tím, že jako účinnou složku pro snížení nitroočního tlaku obsahuje sloučeninu obecného vzorce I



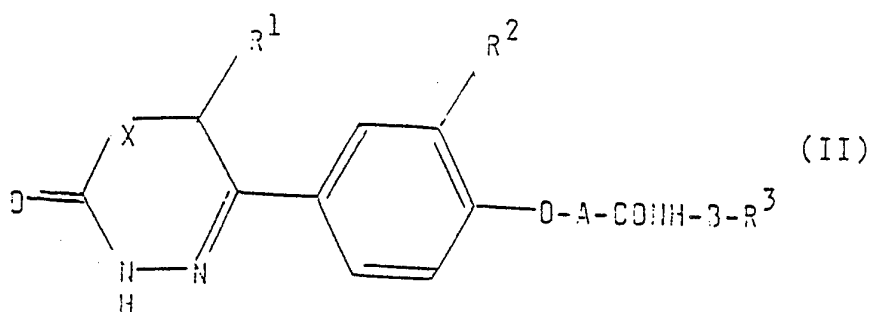
kde

- R^1 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, nebo alkoxy skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^2 stejné nebo různé znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu nebo karoxylovou skupinu,
- R^3 znamená heterocyklickou skupinu, aminoskupinu, popřípadě mono- nebo disubstituovanou, přičemž substituenty na aminoskupině se volí ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku s alespoň jedním dalším substituentem ze skupiny a) (skupině a): fenyl, substituovaný fenyl se substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 6 atomech uhlíku, atomy halogenu, dále naftyl, substituovaný naftyl se substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 6 atomech

uhlíku a atom halogenu a dále heterocyklické skupiny),
 A a B, stejné nebo různé, znamenají alkylenový zbytek o 1 až 6
 atomech uhlíku,
 X znamená skupinu vzorce -NH- nebo -CH₂- a
 n znamená celé číslo 1, 2 nebo 3.

nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska nebo
 některých z jejich esterů, spolu s farmaceuticky přijatelným
 nosičem nebo ředidlem.

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím,
 že se jako sloučeninu pro snížení nitroočního tlaku obsahuje
 sloučeninu obecného vzorce II



kde

R¹, R², R³, A, B, a X mají význam, uvedený v nároku 1, nebo
 její sůl nebo ester, přijatelné z farmaceutického hlediska.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím,
 že ve vzorci účinné látky R¹ znamená atom vodíku nebo alkyl
 o 1 až 4 atomech uhlíku.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, vyznačující se tím,
 že ve vzorci účinné látky R¹ znamená atom vodíku nebo methyl.
5. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 4, vyznačující
 se tím, že ve vzorci účinné látky R¹ znamená atom vodíku,
 methyl nebo atom halogenu.
6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, vyznačující se tím,
 že ve vzorci účinné látky R² znamená atom vodíku, chloru nebo
 fluoru.
7. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 6, vyznačující
 se tím, že ve vzorci účinné látky R³ znamená heterocyklickou
 skupinu o 5 nebo 6 atomech uhlíku.
8. Farmaceutický prostředek podle nároku 7, vyznačující se tím,
 že ve vzorci účinné látky R³ znamená pyrrolyl, morfolinyl,
 thiomorfolinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl,
 4-methylpyridazinyl, 4-fenylpyridazinyl, 4-acetylpyridazinyl,
 pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl nebo pyrrolidinyl.

9. Farmaceutický prostředek podle nároku 8, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^3 znamená morfolinyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl nebo pyridinyl.
10. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^3 znamená aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části.
11. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky A znamená alkylenový zbytek o 1 až 2 atomech uhlíku.
12. Farmaceutický prostředek podle nároku 11, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky A znamená methylenový zbytek.
13. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 12, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky B znamená alkylenový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku.
14. Farmaceutický prostředek podle nároků 13, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky B znamená ethylenovou skupinu.
15. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, vyznačující se tím, že n znamená 1.
16. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^1 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.
17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^1 znamená atom vodíku nebo methyl.
18. Farmaceutický prostředek podle nároků 2, 16 a 17, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^1 znamená atom vodíku, methyl nebo atom halogenu.
19. Farmaceutický prostředek podle nároku 18, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^2 znamená atom vodíkuchoru nebo fluoru.
20. Farmaceutický prostředek podle nároků 2 a 16 až 19, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^3 znamená heterocyklickou skupinu o 5 nebo 6 atomech uhlíku.
21. Farmaceutický prostředek podle nároku 20, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^3 znamená pyrrolyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, 4-methylpyridazinyl, 4-fenylpyridazinyl, 4-acetylpyridazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, piperazinyl nebo pyrrolidinyl.

22. Farmaceutický prostředek podle nároku 21, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^3 znamená morfolinyl, thiomorfolinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl nebo pyridinyl.
23. Farmaceutický prostředek podle nároků 2 a 6 až 19, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky R^3 znamená aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu vždy o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části.
24. Farmaceutický prostředek podle nároků 2 a 16 až 23, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky A znamená alkylenový zbytek o 1 až 2 atomech uhlíku.
25. Farmaceutický prostředek podle nároků 2 a 16 až 25, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky A znamená methylenový zbytek.
26. Farmaceutický prostředek podle nároků 2 a 16 až 26, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky B znamená alkylenový zbytek o 2 až 4 atomech uhlíku.
27. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, vyznačující se tím, že ve vzorci účinné látky B znamená ethylenovou skupinu.
28. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, vyznačující se tím, že se látka, snižující nitrooční tlak volí ze skupiny
- 2-/chlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-3-oxo-1,2,3-triazin-6-yl)fenoxy/-N-(2-morfolinethyl)acetamid,
 - 6-/3-chlor-4-/N-(2-morfolinethyl)karbamoylmethoxy/fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 - 5-/3-chlor-4-/N-(2-morfolinethyl)karbamoylmethoxy/fenyl/-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 - 6-/3-chlor-4-/N-(2-(2-pyridyl)ethyl)karbamoylmethoxy/fenyl/-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)pyridazinon,
 - 6-/3-chlor-4-/N-(2-pyrrolidinethyl)karbamoylmethoxy/fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon,
 - 2-/2-chlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-3-oxo-1,2,4-triazin-6-yl)fenoxy/-N-(2-morfolinethyl)acetamid,
 - 2-/2-chlor-4-(2,3,4,5-tetrahydro-5-methyl-3-oxo-1,2,4-triazin-6-yl)fenoxy/-N-(2-(2-pyridyl)ethyl)acetamid a
 - 6-/3-chlor-4-/N-(2-(2-pyridyl)ethyl)karbamoylmethoxy/-fenyl/-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon.
29. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 a 3 až 17, ve formě roztoku, suspenze, gelu, krému nebo pevného prostředku, vyznačující se tím, že obsahuje 0,001 až 10 % sloučeniny vzorce I, jejího esteru nebo její soli, popřípadě spolu s beta-blokátorem a anorganický nebo organický nosič, vhodný

pro oční podání.

30. Farmaceutický prostředek podle nároků 2 a 16 až 27, ve formě roztoku, suspenze, gelu, krému nebo pevného prostředku, vyznačující se tím, že obsahuje 0,001 až 10 % sloučeniny vzorce I, jejího esteru nebo její soli, popřípadě spolu s beta-blokátorem a anorganický nebo organický nosič, vhodný pro oční podání.

Konec dokumentu
