

Készítmények és eljárások nyálkahártyával
összefüggő állapotok immunválaszt módosító
hatóanyagokkal történő kezelésére

K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Immunválaszt módosító (IRM) vegyületek - imidazo-kinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok, 1,2 helyzet között áthidalt imidazokinolin-aminok, tiazolo- és oxazolokinolin-aminok és piridin-aminok, imidazonaftiridinek és tetrahydroimidazo-naftiridin-aminok - alkalmasak nyálkahártyafelszín és nyálkahártya alatti rétegeket érintő állapotok kezelésére azáltal, hogy ilyen vegyületek terápiásan hatásos mennyiségét helyi alkalmazás formájában a nyálkahártyafelszínre visszük. A találmány tárgyát képezik továbbá új gyógyászati készítmények. A találmány szerinti gyógyászati készítmények alkalmasak többek között a méhnyak megbetegedései, például méhnyaki diszpláziák, mint például méhnyaki intraepitheliális neopláziák kezelésére.

Jellező képlet kész.
Dr. Juhó Katalin

P02 329

47055

AR

Képviselő:

Danubia

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

B u d a p e s t

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Készítmények és eljárások nyálkahártyával
összefüggő állapotok immunválaszt módosító
hatóanyagokkal történő kezelésére**

A találmány tárgyát képezik gyógyászati készítmények és eljárások immunválaszt módosító imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok, 1,2 helyzetben áthidalt imidazokinolin-aminok, tiazolo- és oxazolokinolin-aminok és piridin-aminok, imidazonaftiridinek és tetrahidroimidazonaftiridin-aminok alkalmazása nyálkahártya-felületekre. A találmány egyik megvalósítási módja szerint, a találmány tárgyát képezik készítmények és eljárások, amelyek a méhnyak nyálkahártyáján helyileg alkalmazhatók, a méhnyak olyan állapotainak kezelésére, mint például a cervikális diszpláziák, beleértve a humán papillómavírussal (HPV) asszociált diszpláziát.

Számos imidazokinolin-amin, imidazopiridin-amin, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-amin, 1,2 helyzet között áthidalt imidazokinolin-amin, tiazolo- és oxazolo-

Aktaszámunk: 94899-3662/SG

kinolinamin és -piridinamin, imidazonaftiridin és tetrahydro-imidazonaftiridin-amin vegyületről mutat erőteljes vírusellenes és tumorellenes (beleértve a rákellenes) aktivitást, továbbá kimutatták, hogy hasznosan alkalmazhatók vakcinaadjuvánsokként, a protektív immunrendszer vakcinákra adott válaszána fokozására. A leírásban ezeket a táblálmány szerinti vegyületeket gyűjtőnéven helyenként az IRM („*immune response modifier*”, immunválaszt módosító) rövidítéssel jelöltük. Ilyen vegyületeket ismertetnek a 4 689 338, 5389640, 5268376, 4929624, 5266575, 5352784, 5494916, 5482936, 5346905, 5395937, 5238944, 5525612 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, a 99/29693 számú nemzetközi közzétételi irat, valamint a 09/361 544 alapszámú amerikai egyesült államokbeli bejelentés, amely leírások részletesen ismertetik ezen vegyületek immunstimuláló, vírusellenes és tumorellenes aktivitását, valamint megneveznek bizonyos betegségeket, amelyek fogékonnyak az ezen vegyületekkel történő kezelésre, mint például bazálsejtes karcinóma, ekcéma, esszenciális trombocitémia, hepatitisz-B, szklerózis multiplex, neoplasztikus elváltozások, pszoriázis, reumatoid artritisz, I-es típusú herpesz szimplex, II-es típusú herpesz szimplex és szemölcsök. Az imikimod néven ismert egyik ilyen IRM vegyület kereskedelmi forgalomba került egy helyi kezelésre alkalmas készítményben (Aldara™), humán papillómavírussal asszociált, anogenitális szemölcsök kezelésére. Ezen IRM vegyületek vírusellenes és tumorellenes aktivitásának a mechnizmusa nagyrészt az immunválasz serkentésének tulajdonítható, kü-

lönböző fontos citokinek (például interferonok, interleukinek, tumor nekrozis faktor és mások) indukciója révén. Az ilyen vegyületekről kimutatták, hogy stimulálják bizonyos monocita- és makrofágeredetű citokinek gyors felszabadulását, valamint képesek B-sejteket stimulálni olyan ellenanyagok szekretálására, amelyek fontos szerepet játszanak ezen IRM vegyületek vírusellenes és tumorelleses aktivitásában. Ezen vegyületekre adott leglényegesebb immunstimuláló válaszok egyike az α -interferon (IFN- α) termelés indukciója, amelyről úgy tudjuk, hogy nagyon fontos szerepet játszik a megfigyelhető akut vírusellenes és tumorelleses hatásban. Ezen túlmenően, más citokinek, például tumornekrozis-faktor (TNF), IL-1 és IL-6 szintjének az emelése, szintén lehetséges előnyös hatás, amelyről úgy tudjuk, hogy hozzájárul ezen vegyületek vírusellenes és tumorelleses tulajdonságához.

Bár az IRM vegyületek bizonyos előnyös hatásai jól ismertek, az IRM vegyületek azon tulajdonságait, hogy helyi alkalmazás során terápiás előnyöket nyújtsanak, gátolhatja a helyileg alkalmazott vegyület által okozott szöveti irritáció, a készítmény lemosódása, az elégtelen permeáció vagy a szervezetbe történő nem kívánt szisztémás bejutás. Ennek megfelelően, igény van új eljárásokra és készítményekre, amelyek az ezen osztályba tartozó vegyületek alkalmazásának a legnagyobb terápiás előnyét biztosítják.

Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a találmány lényegét. Leírásunkban, számos helyen, a kitanítást példák sorával szemléltetjük. Minden esetben, az ismertett péld-

dák csupán - csoportonként - reprezentálják a találmányt; ez természetesen nem jelenti azt, hogy kizárólag a felsorolt példák lennének ilyenek.

A találmány tárgyát képezik immunválaszt módosító („IRM”) vegyületeket tartalmazó gyógyhatású készítmények és eljárások nyálkahártya-felületekkel összefüggő állapotok kezelésére. A találmány szerinti eljárások és készítmények különösen előnyösek olyan méhnyak-állapotok kezelésére, mint például a méhnyak-diszpláziák, amelyekbe beletartozik a méhnyak intraepitheliális neopláziája.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekben különösen előnyösen alkalmazható IRM vegyületek közé tartozik a 4-amino-2-etoximetil- α,α -dimetil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-etanol és az imikimod néven ismert 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin.

Az IRM vegyületek kiszerezhetők nyálkahártya-felületekre - előnyösen méhnyak-nyálkahártyára - történő felvitel céljára.

Az alábbiakban röviden ismertetjük a leírásokhoz csatolt ábrákat.

Az 1. ábra imikimod szórtelen egérbőrön történő átjutását hasonlítja össze három, 5% imikimodot tartalmazó gyógyászati készítményből.

A 2. ábra imikimod szórtelen egérbőrön történő átjutását hasonlítja össze négy, különböző imikimod- és sztearinsav-koncentrációt tartalmazó gyógyászati készítményből.

A 3. ábra imikimod átlagos koncentrációját mutatja patkányok szérumában, az A készítmény vagy a B készítmény egyetlen intravaginális alkalmazását követően.

A 4. ábra imkimod farmakokinetikai összehasonlítását mutatja patkányokban, az A készítmény vagy a B készítmény egyetlen intravaginális alkalmazását követően.

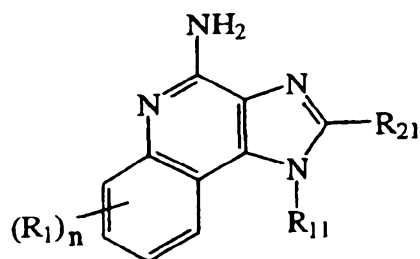
Az alábbiakban részletesen ismertetjük a találmány lényegét.

A találmány tárgyát képezik eljárások és gyógyhatású készítmények, nyálkahártyával összefüggő állapotok hatékony megelőzésére és kezelésére. Leírásunkban a „nyálkahártyával összefüggő állapot” alatt gyulladásszerű, fertőző, neoplastikus vagy más olyan állapotot értünk, amely a nyálkahártyát érinti, vagy amely elég közel esik a nyálkahártyához ahhoz, hogy hasson rá a nyálkahártya-felületre helyileg felvitt terápiás vagy profilaktikus ágens.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint, a találmány tárgyát képezik új eljárások immunválaszt módosító (IRM) vegyületek alkalmazására, nyálkahártya-felülettel összefüggő állapotok kezelése vagy megelőzése céljából. Például, a találmány tárgyát képezik olyan IRM vegyületek, amelyek előnyösen felvihetők a méhnyak nyálkahártyájának a felületére méhnyaki állapotok kezelése céljából, beleértve a méhnyaki diszpláziák, mint például a méhnyaki intra-epitheliális neoplázia kezelését.

A találmány néhány előnyös megvalósítási módja szerint, az új készítmények különösen előnyösen alkalmazhatók IRM vegyületeknek nyálkahártya felületekre történő felvitelére. Néhány ilyen megvalósítási mód szerint, a készítmények fokozhatják az IRM vegyületek terápiás hatékonyságát azáltal, hogy megkönnyítik a nyálkahártyán történő átjutást, vagy növelik az IRM és a nyálkahártya felület közötti érintkezés időtartamát. A találmány tárgyát képezik gyógyászati készítmények, amelyek tartósító rendszert tartalmaznak, hogy a készítmények alkalmasak legyenek többször használatos tartályokba történő csomagolásra.

A fent ismertetettek szerint, számos, a találmány szerinti imidazokinolin-amin, imidazopiridin-amin, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-amin, 1,2 helyzetben áthidalt imidazokinolin-amin, tiazolo- és oxazolokinolin-amin és piridin-amin, imidazonaftiridin- és tetrahydroimidazonaftiridin-amin eredetű IRM vegyület mutat jelentős immunmoduláló aktivitást. A találmány szerinti előnyös, immunválaszt módosító vegyületek közé tartozik az 1H-imidazo[4,5-c]kinolin-4-amin, amely az alábbi I-V. általános képlet bármelyikével definiálható



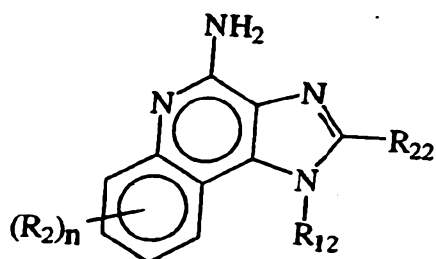
(I)

amely általános képletben

R_{11} jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos hidroxialkil-csoport, aciloxialkil-csoport, amelyben az aciloxi-csoport 2-4 szénatomos alkanoiloxi- vagy benzoiloxi-csoport, és az alkilcsoport 1-6 szénatomos, benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, amely benzil-, (fenil)etil vagy fenil szubsztituens csoport adott esetben a benzolgyűrűn egy vagy két csoporttal szubsztituálva van, amelyek egymástól függetlenül jelenthetnek 1-4 szénatomos alkilcsoportot, vagy 1-4 szénatomos, halogént tartalmazó alkoxi-csoportot, azzal a megkötéssel, hogy ha a benzolgyűrűt a fenti csoportok közül kettővel szubsztituáljuk, akkor a csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet;

R_{21} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos alkilcsoport, benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, amely benzil-, (fenil)etil vagy fenil szubsztituensek adott esetben a benzolgyűrűn egy vagy két csoporttal szubsztituálva vannak, amelyek egymástól függetlenül jelenthetnek 1-4 szénatomos alkilcsoportot és 1-4 szénatomos, halogént tartalmazó alkoxi-csoportot, azzal a megkötéssel, hogy ha a benzolgyűrűt a fenti csoportok közül kettővel szubsztituáljuk, akkor a csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet;

minden egyes R_1 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, halogén és 1-4 szénatomos alkilcsoport, n egész szám, amelynek értéke 0-2, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 2, akkor az R_1 csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet;



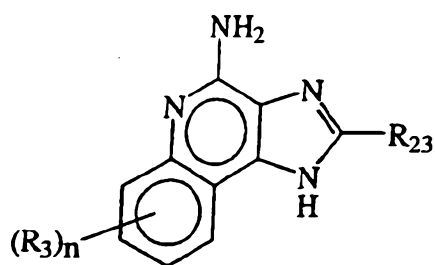
(II)

ahol

R_{12} jelentése 2-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport és szubsztituált, 2-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport, amelyen a szubsztituens 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport és 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport; és 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, amely 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoporttal van szubsztituálva; és

R_{22} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, amely benzil-, (fenil)etil- és fenilszubsztituens adott esetben a benzolgyűrűn egy vagy két csoporttal szubsztituálva van, amely egymástól függetlenül 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkoxi-csoport, és halogén, azzal a megkötéssel, hogy ha a benzolgyűrű két ilyen csoporttal van szubsztituálva, akkor a szubsztituensek együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet; és

R_2 jelentése 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkoxi-csoport, halogén, és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, n egész szám, amely értéke 0-2, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 2, akkor az R_2 csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet;

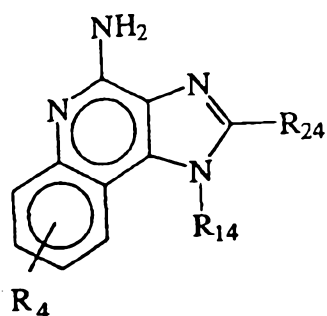


(III)

ahol

R_{23} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, amely benzil, (fenil)etil és fenil szubsztituens adott esetben a benzolgyűrűn egy vagy két csoporttal szubsztituálva van, amely egymástól függetlenül 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkoxi-csoport, és halogén, azzal a megkötéssel, hogy ha a benzolgyűrű két ilyen csoporttal van szubsztituálva, a csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet; és

minden egyes R_3 jelentése 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkoxi-csoport, halogén, és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, n egész szám, amelynek értéke 0-2, azzal a megkötéssel, hogy ha n értéke 2, akkor az R_3 csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet;



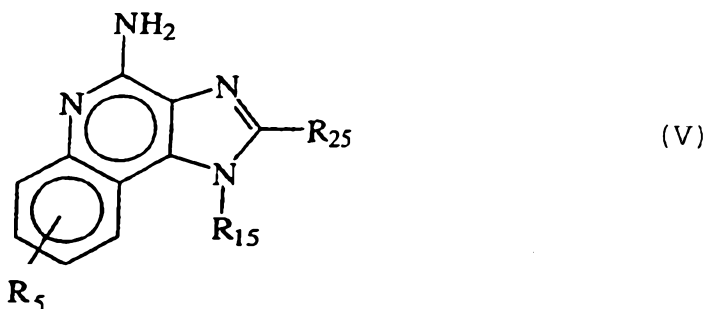
(IV)

ahol:

R_{14} jelentése $-CHR_xR_y$, ahol R_y jelentése hidrogénatom vagy szén-szén kötés, azzal a megkötéssel, hogy ha R_y jelentése hidrogénatom, akkor R_x jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos hidroalkoxi-csoport, 2-10 szénatomos 1-alkinilcsoport, tetrahidropiranyl-csoport, alkoxialkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos és az alkilcsoport 1-4 szénatomos, 2-, 3- vagy 4-piridil, és azzal a további megkötéssel, hogy ha R_y jelentése szén-szén kötés, akkor R_y és R_x együttesen tetrahidrofuranil-csoportot képeznek, amely adott esetben szubsztituálva van egy vagy több szubsztituenssel, amely egymástól függetlenül 1-4 szénatomos hidroxil- és hidroxialkil-csoport;

R_{24} jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil- és szubsztituált fenilcsoport, amelyen a szubsztituens 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport és halogén; és

R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkoxi-csoport, halogén, és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport;

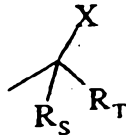


ahol:

R^{15} jelentése hidrogénatom, 1-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport és 1-10 szénatomos, szubsztituált, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, amelyen a szubsztituens 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoporttal szubsztituált, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport; 2-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport és 2-10 szénatomos, szubsztituált, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport, amelyen a szubsztituens 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoporttal szubsztituált, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport; 1-6 szénatomos hidroxialkil-csoport; alkoxialkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos, és az alkilcsoport 1-6 szénatomos; aciloxialkil-csoport, amelyben a aciloxi-csoport 2-4 szénatomos alkanoiloxi-csoport vagy benzoiloxi, és az alkilcsoport 1-6 szénatomos; benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, amely benzil-, (fenil)etil vagy fenil szubsztituens adott esetben a benzolgyűrűn szubsztituálva van egy vagy két csoporttal, amely egymástól függetlenül 1-10 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, és halogén, azzal a megkötéssel, hogy ha a benzolgyűrű a fenti csoportok közül kettővel van

szubsztituálva, akkor a csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet;

R25 jelentése



(a)

ahol

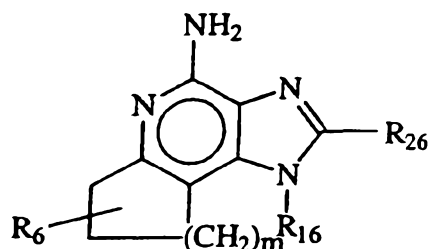
R_S és R_T jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil és szubsztituált fenil, amelyen a szubsztituens 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, és halogén;

X jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, alkoxi-alkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos és az alkilcsoport 1-4 szénatomos, 1-4 szénatomos hidroxialkil-csoport, 1-4 szénatomos haloalkil-csoport, alkil-amido-csoport, amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomos, aminocsoport, szubsztituált aminocsoport, amelyben a szubsztituens 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxialkil-csoport, azido-, kloro-, hidroxil-, 1-morfolino-, 1-pirrolidino és 1-4 szénatomos alkiltio-csoport; és

R_S jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkoxi-csoport, halogén, és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport;

vagy a fent ismertetett vegyületek bármely, gyógyászatiilag elfogadható sója.

Előnyös, 6,7-helyzetben kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-amin IRM vegyületeket definiál az alábbi VI. általános képlet:



(VI)

ahol

m értéke 1, 2 vagy 3;

R_{16} jelentése hidrogénatom; 3, 4 vagy 5 szénatomos ciklikus alkilcsoport; 1-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport és 1-10 szénatomos, szubsztituált, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, amelyben a szubsztituens 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoporttal szubsztituált, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport; 1-10 szénatomos és egy vagy több fluor- vagy klóratomot tartalmazó fluoro- vagy kloroalkil-csoport; 2-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport és 2-10 szénatomos, szubsztituált, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport, amelyben a szubsztituens 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoporttal szubsztituált, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport; 1-6 szénatomos hidroxialkil-csoport; alkoxialkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos és az alkilcsoport 1-6 szénatomos; aciloxialkil, amelyben az aciloxi-csoport 2-4 szénatomos alkanoiloxi- vagy benzoil-

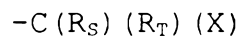
oxi-csoport, és az alkilcsoport 1-6 szénatomos, azzal a megkötéssel, hogy az ilyen alkil-, szubsztituált alkil-, alkenil-, szubsztituált alkenil-, hidroxialkil-, alkoxi-alkil- vagy aciloxialkil-csoport nem tartalmazhat a nitrogénatommal közvetlenül kötésben lévő, teljesen szénatomszubsztituált szénatomot; benzil-, (fenil)etil és fenilcsoport; benzil-, (fenil)etil és fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van a benzolgyűrűn egy vagy két csoporttal, amely egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxy-csoport, és halogén, azzal a megkötéssel, hogy ha a benzolgyűrű a fenti csoportok közül kettővel van szubsztituálva, akkor a csoportok együttesen nem tartalmazhatnak 6 szénatomnál többet; és



ahol

R_y jelentése hidrogénatom vagy szén-szén kötés, azzal a megkötéssel, hogy ha R_y jelentése hidrogénatom, akkor R_x jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos hidroxialkoxi-csoport, 2-10 szénatomos 1-alkinilcsoport, tetrahidropiránil-csoport, alkoxialkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos, és az alkilcsoport 1-4 szénatomos, 2-, 3- vagy 4-piridil, és azzal a további megkötéssel, hogy ha R_y jelentése szén-szén kötés, akkor R_y és R_x együttesen tetrahidrofuranil-csoportot képeznek, amely adott esetben 1-4 szénatomos hidroxil- és hidroxialkil-csoporttal van szubsztituálva;

R_{26} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, 1-6 szénatomos, lineáris vagy elágazó hidroxialkil-csoport, benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, amely benzil-, (fenil)etil- vagy fenilcsoport adott esetben a benzolgyűrűn metil-, metoxicssoporttal és halogénnel van szubsztituálva; és



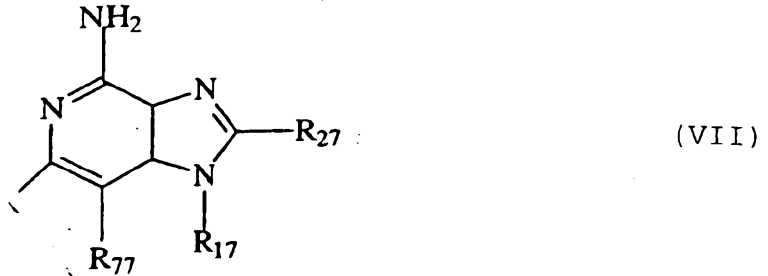
ahol R_S és R_T jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, fenil- és szubsztituált fenilcsoport, amelyen a szubsztituens 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport és halogén;

X jelentése 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, alkoxi-alkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos és az alkilcsoport 1-4 szénatomos, 1-4 szénatomos haloalkil-csoport, alkilamido-csoport, amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomos, aminocsoport, szubsztituált aminocsoport, amelyben a szubsztituens 1-4 szénatomos alkil- vagy hidroxialkil-csoport, azidocsoport, 1-4 szénatomos alkiltio-csoport és morfolinoalkil-csoport, amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomos, és

R_6 jelentése hidrogénatom, fluoro- és klorocsoport, 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, és 1-4 szénatomos, lineáris vagy elágazó fluoro- vagy kloroalkil-csoport és legalább egy fluór- vagy klóratom;

és azok gyógyászatilag elfogadható sói.

Előnyös imidazopiridin-amin IRM vegyületeket definiál az alábbi, VII. általános képlet:



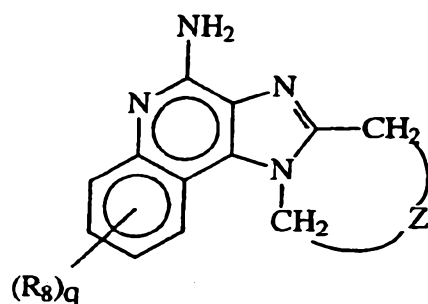
ahol R_{17} jelentése hidrogénatom, $-CH_2R_w$, ahol R_w jelentése 1-10 szénatomos, lineáris, elágazó, vagy ciklikus alkilcsoport, 2-10 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkenilcsoport, 1-6 szénatomos, lineáris vagy elágazó hidroxialkil-csoport, alkoxialkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos, és az alkilcsoport 1-6 szénatomos, és feniletill; és $-CH=CR_zR_z$, ahol minden egyes R_z jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos, lineáris, elágazó vagy ciklikus alkil;

R_{27} jelentése hidrogénatom, 1-8 szénatomos, lineáris vagy elágazó alkilcsoport, 1-6 szénatomos, lineáris vagy elágazó hidroxialkil-csoport, alkoxialkil-csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos, és az alkilcsoport 1-6 szénatomos, benzil-, (fenil)etil- és fenilcsoport, a benzil-, (fenil)etil- vagy fenil szubsztituensek adott esetben a benzolgyűrűn metil-, metoxi- és halogéncsoporttal vannak szubsztituálva; és morfolinoalkil-csoport, amelyben az alkilcsoport 1-4 szénatomos;

R_{67} és R_{77} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és 1-5 szénatomos alkilcsoport azzal a megkötéssel, hogy R_{67} és R_{77} együttesen nem tartalmazhat 6 szénatomnál többet, és azzal a további megkötéssel, hogy ha R_{77} jelentése hidrogénatom, akkor R_{67} jelentése nem lehet hidrogénatom, és R_{27} jelentése nem lehet hidrogénatom vagy morfolinoalkil-csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy ha R_{67} jelentése hidrogénatom, akkor R_{77} és R_{27} jelentése nem lehet hidrogénatom;

és azok gyógyászatiilag elfogadható sói.

Előnyös 1,2 helyzetben áthidalt imidazokinolin-amin IRM vegyületeket definiál az alábbi, VIII. általános képlet:



(VIII)

ahol

Z jelentése

$-(CH_2)_p-$ amelyben p értéke 1-4;

$-(CH_2)_a-C(R_D R_E)(CH_2)_b-$, ahol a és b jelentése egész szám és a+b értéke 0-3, R_D jelentése hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R_E jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport és hidroxil-csoport, $-OR_F$, ahol R_F jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és $-NR_G R'_G$, ahol R_G és R'_G jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

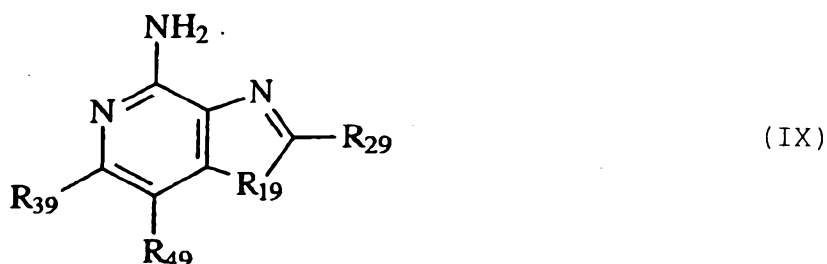
$-(CH_2)_a-(Y)-CH_2)_b-$, ahol a és b jelentése egész szám és a+b értéke 0-3, és Y jelentése O, S vagy $-NR_3-$, ahol R_3 jelentése hidrogénatom, és 1-4 szénatomos alkilcsoport;

és ahol

q értéke 0 vagy 1 és R_8 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-csoport, és halogén;

és azok gyógyászatilag elfogadható sói.

Előnyös tiazolo- és oxazolo-kinolinamin és -piridinamin IRM vegyületeket definiál az alábbi IX. általános képlet:



ahol

R_{19} jelentése oxigén, kén és szelén;

R_{29} jelentése hidrogénatom, alkil-, alkil-OH-, haloalkil-, alkenil-, alkil-X-alkil-, alkil-X-alkenil-, alkenil-X-alkil-, -alkenil-X-alkenil-, -alkil- $N(R_{59})_2-$, alkil- N_3- , alkil-O-C(O)- $N(R_{59})_2-$, heterociklil-, alkil-X-heterociklil-, alkenil-X-heterociklil-, aril-, alkil-X-aril-, alkenil-X-aril-, heteroaril-, alkil-X-heteroaril- és alkenil-X-heteroaril-csoport;

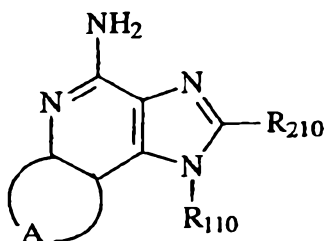
R_{39} és R_{49} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, X-alkilcsoport, halogén, haloalkil-, és $N(R_{59})_2-$ csoport, vagy R_{39} és R_{49} együttesen egy kondenzált aromás,

heteroaromás, cikloalkil vagy heterociklusos gyűrűt képeznek;

X jelentése -O-, -S-, -NR₅₉-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-csoport és vegyértékkötés; és

minden egyes R₅₉ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és 1-8 szénatomos alkilcsoport.

Előnyös imidazo-naftiridin és tetrahydro-imidazo-naftiridin IRM vegyületeket definiál az alábbi X. és XI. általános képlet:



(X)

ahol

A jelentése =N-CR=CR-CR= , =CR-N=CR-CR= , =CR-CR=N-CR= , és =CR-CR=CR-N= ;

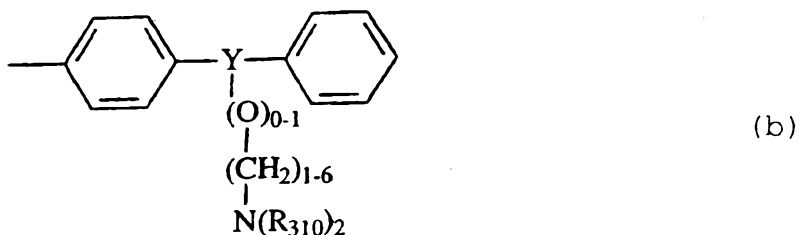
R₁₁₀ jelentése hidrogénatom, 1-20 szénatomos alkilcsoport és 2-20 szénatomos alkenilcsoport, amely nincs szubsztituálva, vagy szubsztituálva van egy vagy több szubsztituenssel az alábbiak közül: aril-, heteroaril-, heterociklil-, O-C₁₋₂₀-alkil-, -O-(C₁₋₂₀-alkil)₀₋₁-aryl-, -O-(C₁₋₂₀-alkil)₀₋₁-heteroaril-, -O-(C₁₋₂₀-alkil)₀₋₁-heterociklil-, -C₁₋₂₀-alkoxikarbonil-, -S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀-alkil-, -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkil)₀₋₁-aryl-, -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkil)₀₋₁-heteroaril-, -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkil)₀₋₁-heterociklil-, -N(R₃₁₀)₂-, -N₃-, -oxocsoport, -halogén, -NO₂-, -OH- és

-SH-csoport; és

$-C_{1-20}$ -alkil- NR_{310} -Q-X- R_{410} vagy $-C_{1-20}$ -alkenil- NR_{310} -Q-X- R_{410} ahol Q jelentése $-CO-$ vagy $-SO_2-$ -csoport; X jelentése vegyértékkötés, $-O-$ vagy $-NR_{310}$ -csoport és R_{410} jelentése aril-, heteroaril-, heterociklil-csoport, vagy C_{1-20} -alkil- vagy C_{1-20} -alkenil-csoport, amely nincs szubsztituálva, vagy egy vagy több szubsztituenssel van szubsztituálva az alábbiak közül:

-aril-, heteroaril-, heterociklil-, $-O-C_{1-20}$ -alkil-, $-O-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -aril-, $-O-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heteroaril-, $-O-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heterociklil-, $-C_{1-20}$ -alkoxikarbonil-, $-S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ -alkil-, $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -aril-, $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heteroaril-, $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heterociklil-, $-N(R_{310})_2-$, $-NR_{310}-CO-O-C_{1-20}$ -alkil-, $-N_3-$, -oxocsoport, -halogén, $-NO_2-$, $-OH-$, és

-SH-csoport; vagy R_{410} jelentése (a)22 általános képletű csoport:



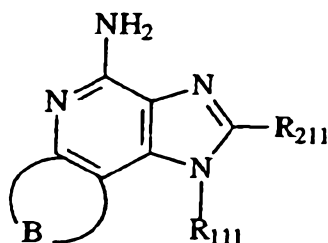
ahol Y jelentése $-N-$ vagy $-CR-$ -csoport;

R_{210} jelentése hidrogénatom, C_{1-10} -alkil-, C_{2-10} -alkenil-, aril-, C_{1-10} -alkil- $O-C_{1-10}$ -alkil-, C_{1-10} -alkil- $O-C_{2-10}$ -alkenil-csoport, és C_{1-10} -alkil- vagy -alkenil-csoport, amely szubsztituálva van egy vagy több szubsztituenssel az alábbiak közül: $OH-$ -csoport, halogénatom, $N(R_{310})_2-$, $CO-$

$N(R_{310})_2-$, $CO-C_{1-10}$ alkil-, N_3- , aril-, heteroaril-, heterociklil-, CO -aril-, és CO -heteroarilcsoport;

minden egyes R_{310} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom és C_{1-10} -alkil; és

minden egyes R jelentése hidrogénatom, C_{1-10} -alkil-, C_{1-10} -alkoxi-csoport, halogén és trifluorometil-csoport, vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói.



(XI)

A XI általános képletben

B jelentése $-NR-C(R)_2-C(R)_2-C(R)_2-$, $-C(R)_2-NR-C(R)_2-C(R)_2-$, $C(R)_2-C(R)_2-NR-C(R)_2-$ vagy $-C(R)_2-C(R)_2-C(R)_2-NR-$;

R_{111} jelentése hidrogénatom, C_{1-20} -alkil vagy C_{2-20} -alkenil, amely nincs szubsztituálva, vagy szubsztituálva van egy vagy több szubsztituenssel az alábbiak közül:

aril-, heteroaril-, heterociklil-, $O-C_{1-20}$ -alkil-, $-O-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -aril-, $-O-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heteroaril-, $-O-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heterociklil-, $-C_{1-20}$ -alkoxikarbonil-, $-S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ -alkil-, $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -aril-, $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heteroaril-, $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ -alkil) $_{0-1}$ -heterociklil-, $-N(R_{311})_2-$, $-N_3-$, -oxocsoport, -halogén, $-NO_2-$, $-OH-$ és

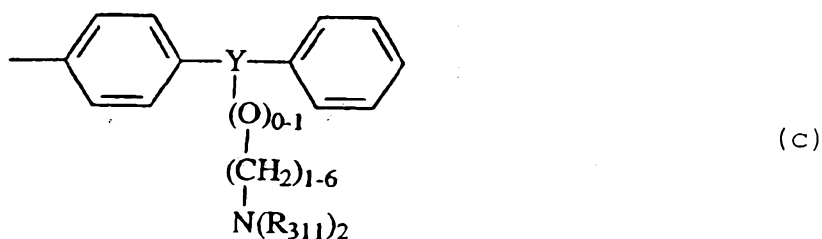
$-SH$ -csoport; és

$-C_{1-20}$ -alkil- $NR_{311}-Q-X-R_{411}$ vagy $-C_{2-20}$ -alkenil- $NR_{311}-Q-X-R_{411}$ ahol Q jelentése $-CO-$ vagy $-SO_2-$ -csoport; X jelentése

vegyértékkötés, -O- vagy NR_{311} ; R_{411} jelentése aril-, heteroaril-, és heterociklil-csoport, vagy C_{1-20} -alkil vagy C_{2-20} -alkenil, amely nincs szubsztituálva, vagy szubsztituálva van egy vagy több szubsztituenssel az alábbiak közül:

aril-, heteroaril-, heterociklil-, O-C_{1-20} -alkil-, $\text{-O-(C}_{1-20}\text{-alkil)}_{0-1}$ -aril-, $\text{-O-(C}_{1-20}\text{-alkil)}_{0-1}$ -heteroaril-, $\text{-O-(C}_{1-20}\text{-alkil)}_{0-1}$ -heterociklil-, -C_{1-20} -alkoxikarbonil-, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-C}_{1-20}$ -alkil-, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(C}_{1-20}\text{-alkil)}_{0-1}$ -aril-, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(C}_{1-20}\text{-alkil)}_{0-1}$ -heteroaril-, $\text{-S(O)}_{0-2}\text{-(C}_{1-20}\text{-alkil)}_{0-1}$ -heterociklil-, $\text{-N(R}_{311}\text{)}_2\text{-CO-OC}_{1-20}$ -alkil-, $\text{-N(R}_{311}\text{)}_2\text{-}$, $\text{-N}_3\text{-}$, -oxocsoport, -halogén, $\text{-NO}_2\text{-}$, -OH- és

-SH- csoport; vagy R_{411} jelentése (b) általános képletű csoport:



ahol

Y jelentése -N- vagy -CR- ;

R_{211} jelentése hidrogénatom, C_{1-10} -alkil-, C_{2-10} -alkenil-, aril-, C_{1-10} -alkil- O-C_{1-10} -alkil- és C_{1-10} -alkil- O-C_{2-10} -alkenil-csoport; C_{1-10} -alkil vagy C_{2-10} -alkenil-csoport, amely szubsztituálva van egy vagy több szubsztituenssel az alábbi szubsztituensek közül:

-OH-csoport, halogén, $-N(R_{311})_2-$, $-CO-C_{1-10}$ -alkil, $-N_3-$,
-aril-, heteroaril-, heterociklil-, $-CO$ -aril- és $-CO$ -
heteroaril-csoport;

minden egyes R_{311} jelentése hidrogénatom és C_{1-10} -
alkil; és

minden egyes R jelentése egymástól függetlenül hidro-
génatom, C_{1-10} -alkil, C_{1-10} -alkoxi-csoport, halogén, és
trifluorometil-csoport, és azok gyógyászatilag elfogadható
sók.

A fent felsorolt vegyületeket ismertetik az idézett
szabadalmi leírások és nemzetközi közzétételi iratok, ame-
lyek teljes terjedelmükben a kitanítás részét képezik.

A fent ismertetett R_{11} - R_{111} szubsztituenseket leírá-
sunkban általában „1-szubsztituenseknek” nevezzük. Előnyös
1-szubsztituensek az 1-6 szénatomos alkilcsoportok az és 1-
6 szénatomos hidroxialkil-csoportok. Még előnyösebb 1-
szubsztituensek a 2-metopropil-csoport vagy 2-hidroxi-2-
metilpropil-csoport.

Az R_{21} - R_{211} szubsztituenseket leírásunkban „2-
szubsztituenseknek” nevezzük. Előnyös 2-szubsztituens a
hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, alkoxialkil-
csoport, amelyben az alkoxi-csoport 1-4 szénatomos és az
alkilcsoport 1-4 szénatomos, és 1-4 szénatomos
hidroxialkil-csoport. Még előnyösebb 2-szubsztituensek a
hidrogénatom, metil-, butil-, propil-, hidroximetil-,
etoximetil- vagy metoxietil-csoportok.

Abban az esetben, amikor n értéke lehet nulla, egy,
vagy kettő, n értéke előnyösen nulla, vagy egy.

Az alábbiakban előnyös IRM gyógyászati készítményeket ismertetünk.

Adott IRM vegyület azon mennyisége, amely adott helyzetben terápiásan hatásos, függ az adott vegyület aktivitásától, a beadás módjától, az adott kiszerezéstől és a kezelni kívánt állapottól. Ennek megfelelően, leírásunkban nem célszerű meghatározott beadási mennyiségeket megjelölni; azonban szakember köteles tudásához tartozik eldönteni a terápiásan hatásos mennyiségeket a leírásban foglalt kitanítás, ezen vegyületekről a szakmában hozzáférhető információ, és rutin tesztelés alapján. Leírásunkban a „terápiásan hatásos mennyiség” kifejezés alatt a vegyület azon mennyiségét értjük, amely elegendő ahhoz, hogy terápiás hatást indukáljon, mint például citokin indukciót, vírus elleni vagy tumor elleni aktivitást.

Az alábbi gyógyászati készítmények IRM vegyületek helyi beadás céljára alkalmazhatók. A találmány szerinti készítmények közül több készítmény kifejezetten nyálkahártya-felületre történő, helyi felvitelre alkalmas. A találmány néhány megvalósítási módja szerint, a készítmények úgy befolyásolják az IRM farmakokinetikáját, hogy a készítmények az IRM csökkentett koncentrációja mellett hasonló farmakodinamikai hatást mutatnak, mint a nagyobb IRM-koncentrációt tartalmazó készítmények.

Általában, a találmány szerinti gyógyászati készítmények tartalmaznak IRM vegyületet, zsírsavat, tartósító rendszert és viszkozitást fokozó ágenset, mint például karbomer vegyületet. Az IRM vegyületek előállíthatók olyan

eljárások alkalmazásával, amelyeket a fentebb idézett szabadalmi leírások, valamint a 4 988 815, 5 367 076, 5 175 296, 5 395 937 és 5 741 908 amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetnek és amelyek teljes terjedelmükben a kitanítás részét képezik. Ha másként nem jeleztük, a százalékos összetételeket tömegszázalékban adtuk meg, a készítmény összes tömegéhez viszonyítva.

A találmány szerinti gyógyászati készítményben jelen levő IRM mennyisége az a mennyiség, amely hatásos egy kezelni kívánt, megcélzott állapot kezelésére, megakadályozza az állapot újbóli kialakulását, vagy segíti az állapot kialakulása elleni immunitást. Az IRM vegyület mennyisége előnyösen 0,1-9% tömeg szerint, a készítmény tömegét tekintve. Előnyösen, az IRM mennyisége nem haladja meg a körülbelül 5% tömeget, előnyösebben a körülbelül 0,1-3% tömeget nyálkahártya-felületre történő felvitel céljára.

Jellemzően, a találmány szerinti gyógyászati készítmények olaj-a-vízben emulziók. A készítmény olaj komponense tartalmaz IRM vegyületet és zsírsavat. A zsírsav olyan mennyiségben van jelen, amely elegendő az IRM szolubilizálásához. Ez általában körülbelül 2-45%, jellemzően 10-30% és előnyösen körülbelül 15-18% a készítmény teljes tömegére vonatkoztatva. A készítményekben olyan zsírsavakat alkalmazhatunk, mint például az izosztearinsav. Más megoldás szerint, az IRM szolubilizálható 1-8 szénatomos, lineáris karboxilsavakban.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények tartalmazhatnak emulgeáló ágenszt, például nem ionos felületaktív anyagot. Megfelelő felületaktív anyag például a poliszorbát 60, szorbitán-monosztearát, poliglicerol-4-oleát, polioxietilén(4)lauriléter és mások. Néhány készítmény esetében olyan felületaktív anyagok az előnyösek, mint például Poloxamer vegyületek [például Pluronic (BASF, Ludwigshafen, Németország)] vagy szorbitán-triolát [például Span 85 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)], önmagukban vagy kombinációban alkalmazva. A nem ionos felületaktív anyag jellemzően körülbelül 0,5-10% tömegben van jelen a készítmény tömegére vonatkoztatva. Előnyös megvalósítási módok szerint, az emulgeáló anyagok összes mennyisége nem haladja meg a készítmény össztömegének 5%-át, és még előnyösebben, a készítmény össztömegének 3,5%-ának felel meg.

A találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak viszkozitást növelő ágenszt, például karbomert, előnyösen olyat, amelynek mukoadhezív (nyálkahártyához tapadó) tulajdonsága van. A karbomer jelen lehet körülbelül 0,1-8%, előnyösen körülbelül 0,5-4%, előnyösebben 0,5-3%, még előnyösebben körülbelül 1,0% tömegben a készítmény össztömegére vonatkoztatva. Megfelelő karbomer a poliakrilsavak, például Carbopol 934P, Carbopol 971P, Carbopol 940 és Carbopol 974P (B.F. Goodrich). Előnyösen alkalmazható karbomer a Carbopol 974P.

Néhány megvalósítási mód szerint, a készítmények tartalmazhatnak kelátképző ágenszt. A kelátképző ágens funkciója fémionokból kelátok képzése. Ha jelen vannak, a nem

kelátkomplexbe vitt fémionok gátolják a gélképződést azáltal, hogy gátolják az ionizációt, amely lehetővé teszi a gélképződést karbomert tartalmazó készítményben. Előnyös kelátképző ágens a dinátrium-etiléndiamin-tetraacetát (EDTA), körülbelül 0.0001-0,5%, jellemzően 0.0005-0,1% koncentrációban a készítmény össztömegére vonatkoztatva.

A készítményhez adott esetben tartósítószer is adunk, mint például metilparabent, szorbinsavat és/vagy propilén-glikolt és másokat. Egy előnyös megvalósítási mód szerint, a készítménybe metilparabent és szorbinsavat elegyítünk, egyenként körülbelül 0,05-0,3%, előnyösen körülbelül 0,15% koncentrációban, továbbá propilén-glikolt akár körülbelül 30%, előnyösen körülbelül 5% koncentrációban, a készítmény össztömegére vonatkoztatva. Azt találtuk, hogy a tartósítószer ezen kombinációja előnyösen megfelel a „Preservation Effectiveness Test (PET), 1997 European Pharmacopeia, Test 5.1.3 Efficacy Antimicrobial Preservation - Topical Preparations - A Criteria” által támasztott követelményeknek. Ez lehetővé teszi a készítmény alkalmazását több adagot tartalmazó adagolóval, anélkül, hogy a készítmény stabilitását hátrányosan befolyásolnánk. A metilparaben és szorbinsav reagenseket propilén-glikolban szolubilizálhatjuk, mielőtt hozzáadjuk a készítményhez.

A gyógyászati készítmény további alkotóeleme lehet víz, hogy olyan készítményt kapjunk, amely a nyálkahártya felületéről szokásos fiziológiás tisztító mechanizmusok révén eltávolítható.

Azon kívül, hogy mukoadhezív (nyálkahártyához tapadó) tulajdonságot kölcsönöz a készítménynek, a karbomer a viskozitást is növeli azáltal, hogy stabilizáló gélt képez. Számos tényező, például az olajfázis mennyisége, a hatóanyag mennyisége és az alkalmazott karbomer mennyisége befolyásolja azt az pH-értéket, amelynél a gélképződés végbe megy. Bizonyos készítmények esetén, fémionok és felületi feszültséget csökkentő szerek emelik azt a pH-értéket, amelynél a karbomer gélt képez. Ennek megfelelően, kelátképző ágens nélkül, vagy felületi feszültséget csökkentő szerek emelt szintje esetén, növelhető az a pH-érték, amelynél a karbomer gélt képez. Ennek megfelelően, szükség lehet szerves, vagy szervetlen bázis, vagy egyéb reagens hozzáadása a gélképződés elősegítésére. Megfelelő szervetlen bázis például a KOH, NaOH, és mások. A találmány szerinti gyógyászati készítmények jellemző pH-értéke

körülbelül 3,0-7,0 , előnyösen körülbelül 4,0-6,0.

Nyálkahártya-felületekre történő adagolás

A találmány szerint, a készítményeket helyileg alkalmazzuk, elsősorban nem szarusodó epithel felületekre, mint például nyálkahártya-felületekre. A nyálkahártya-felület lehet bukkális, gingivális, nazális, tracheális, bronchiális, gasztrointesztinális, rektális, urethrális, uréterális, vaginális, cervikális, uterin és hasonló. Az IRM koncentrációjától, a készítmény kisserelésétől és a nyálkahártya-felülettől függően az IRM hatása csak a nyálkahártya-felület felszíni rétegeire terjed ki, vagy a felület alatti mélyebb szövetekre is.

Egyik megvalósítási mód szerint, a találmány szerinti IRM vegyületeket helyileg alkalmazzuk a méhnyak vaginális vagy szupravaginális régiójára, olyan diszplastikus állapotok kezelésére, mint például a cervikális intraepitheliális neoplázia. Néhány megvalósítási mód szerint, az ismertetett készítmények különösen előnyösen alkalmasak egy IRM vegyület cervikális adagolására olyan időtartamra, amely elegendő a kívánt terápiás hatás elérésére, az IRM nemkívánt szisztémás felszívódása nélkül.

Cervikális Intraepitheliális Neoplázia (CIN)

Évente körülbelül 16 000 új invazív méhnyakrák esetet diagnosztizálnak az Egyesült Államokban annal ellenére, hogy a nőket kiterjedten vizsgálják a rendellenességet előrejelző sejtes elváltozásokra nézve. Évente körülbelül 3 000 haláleset tulajdonítható méhnyakráknak egyedül az Egyesült Államokban, és ez csak másodlagosan tulajdonítható a primer rákos lézió nem időben történő felismerésének.

A Papanicolaou Vizsgálat (Pap-kenet vizsgálat) az a szűrővizsgálat, amely az '50-es évek óta elfogadott, mint a méhnyak abnormális sejtjeinek detektálására alkalmas eljárás, beleértve a gyulladást, valamint a méhnyakrákot is magába foglaló diszpláziát. Ezt a szűrővizsgálatot széles körben bevezették az iparilag fejlett országokban, és erősen befolyásolta a méhnyakrákkal összefüggő halálozási arányt. Egy abnormális Pap-kenet vizsgálati eredmény lehetővé teszi a rendellenesség előrehaladásának pontos meghatározását, a terápiás beavatkozás lehetőségével, amely állhat a rákos, vagy rákot megelőző állapotot mutató szövetek

elpusztításából, vagy kimetszéséből. Ezek a kimetszést alkalmazó kezelések költségesek, kényelmetlenek, és 2-23% arányú sikertelenséggel járnak, és előrehaladottabb léziók esetén még magasabb sikertelenségről számoltak be. Újabb dokumentáltak, hogy lézeres kezelést követően közel 10% a sikertelen beavatkozások aránya.

Eredetileg a méhnyakrák etiológiai ágensének a herpeszvírust tartották. Ezt követően azonban, a figyelem a herpeszvírusról fokozatosan áttevődött a humán papillómavírusra (HPV), amikor kimutatták, hogy a HPV citopátiás hatásai kísérleti rendszerekben nagyon hasonlóak a humán elváltozások során tapasztaltakkal. A közelmúlt továbbfejlesztett kísérleti eljárásai lehetővé tették HPV szubtypusok teljes spektrumának a jellemzését, ami azt a következtetést eredményezte, hogy a nagy rizikójú HPV típusok (HPV 16, 18 és ritkábban a 31, 33, 35 és 45 típusok) nagy valószínűséggel kizárólagos iniciáló tényezők (azaz onkogén ágensek) a cervikális diszplázia és következményes rákok előidézésében. A mechanizmus, amely normál sejtet HPV-transzformációt követően diszplasztikus sejtté alakít, a HPV által kódolt, nagy rizikójú genotípusokból származó onkoproteinekkal (E6 és E7) függ össze, amelyek hozzákötődnek a sejt p53 és Rb tumorszupresszor géntermékeihez, ami annak a sejtciklust szabályozó mechanizmusnak a felborulását eredményezi, amelyben a p53 és Rb fontos szerepet játszik. Ezen túlmenően, molekuláris eljárások azon járványtani megfigyeléshez vezettek, hogy a HPV izolálható a méhnyakrák 93%-ából, ami tovább erősítette azt az általá-

nosan elfogadott következtetést, hogy a HPV-fertőzés a méhnyakrák legfontosabb iniciáló ágense. Szexuálisan aktív nők gyakran vannak kitéve HPV-fertőzésnek, ez azonban nem feltétlen vezet diszpláziához vagy rákhoz. Azoknak a fertőzött nőknek, akik tartósan hordoznak víruseredetű DNS-t, körülbelül ötször akkora esélyük van perzisztens diszplázia kialakulására mint azoknak a nőknek, akik képesek a vírust eradikálni. A sejtközvetített immunválasz [„cell-mediated immune (CMI) response] jelentőségét illusztrálja az a megfigyelés, hogy az ellenanyag által mediált immunválasz nem hatékony a fennálló fertőzés eliminálására, amit az a tény demonstrál, hogy invazív méhnyakrákban szenvedő betegek gyakran mutatnak magas ellenanyag-titert víruseredetű E6 és E7 proteinek ellen. Ez az ellenanyag-válasz valószínűleg azt tükrözi, hogy a növekvő tumorterhelés nyomán a szervezet nagymértékben van kitéve antigénhatásnak. Szemben a humorális immunválasz láthatóan nem következetes hatásával, a sejt által mediált immunválasz (Th-1 típusú válasz) hatásosnak tűnik a tumor progressziójának a kontrollálására. Az intraepitheliális léziók regresszióját sejtes infiltrátum kíséri, amely CD⁴ T-sejteket, CD8⁺ T sejteket, természetes ölősejteket [„natural killer (NK) cells”] és makrofágokat tartalmaz. Ez a gyulladáisos infiltrátum általában a tumor regressziójával társul, szemben azon nőekkel, akik nem képesek erre a gyulladáisos válaszra, és akiknél a betegség súlyosbodik. Ezen túlmenően, a sejt által mediált immunválasz hibájában szenvedő nők körében nagyobb arányban fordul elő

méhnyakrák, míg az ellenanyag-termelés hibájában szenvedők nem mutatnak hasonló fogékonyságot.

A találmány egyik előnyös megvalósítása szerint, feltételezzük, hogy az IRM vegyületek igen nagy valószínűséggel alkalmazhatók cervikális állapotok, mint például cervikális intraepitheliális neoplázia (CIN) nem invazív kezelésére.

IRM vegyületek bevitelére alkalmas intravaginális applikáló eszközök

Hogy jótékony terápiás vagy profilaktikus hatást érjünk el egy adott cervikális állapot esetén, a találmány szerinti IRM vegyületet előnyösen intravaginálisan adjuk be. Az IRM vegyületet egy dozírozó eszközzel vagy adagolóval adhatjuk be, amely biztosítja az IRM vegyület érintkezését a méhnyak nyálkahártyájának a felületével annyi ideig, amely elegendő a kívánt terápiás hatás kifejtésére.

A találmány egyik megvalósítási módja szerint, az IRM vegyületet kiszerezhetjük kúp formájában és beadhatjuk intravaginálisan, kúpadagoló eszközt alkalmazva. Megfelelő kúpadagoló az ismert kartoncső, amellyel gyógyhatású készítmények adagolhatók a hüvelyüregbe.

A találmány szerinti készítmények beadhatók továbbá hordó típusú applikáló eszközzel. Megfelelő, hordó típusú applikáló eszközt ismertet az 5 282 789 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás, amely teljes terjedelmében a kitanítás részét képezi.

Más megvalósítási mód szerint az IRM vegyületet közvetlenül a méhnyak nyálkahártyájára juttatjuk. Ilyen megvalósítás esetén, az IRM vegyületet helyileg adagoljuk a cervikális nyálkahártyára, közvetlen cervikális applikáló eszköz, például méhnyaksapka alkalmazásával. Megfelelő méhnyaksapkára példa az az eszköz, amelyet a 4 858 624 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet, és amely amely teljes terjedelmében a kitanítás részét képezi. Közvetlenül a méhnyakra vihető IRM vegyületeket fentebb, és a példákban ismertetünk. Általánosságban, a példákban ismertetett A-J készítményeknek megfelelően kiszerezelt IRM vegyület behelyezhető a méhnyaksapka konkáv régiójába, amely aztán közvetlenül a méhnyakra helyezhető. Előnyösen, az IRM vegyület úgy van kiszerezve, hogy tartalmaz egy viszkozitást növelő ágenst, például egy karbomert, hogy növeljük az IRM vegyület és a méhnyak érintkeztetésének az időtartamát.

Az alábbi példák a találmány szerinti IRM készítmények és eljárások közelebbi ismertetését szolgálják. A példákkal azonban nem szándékozunk korlátozni a találmány olthalmi körébe tartozó készítményeket és eljárásokat, illetve azokat, amelyekben a találmányi gondolat megvalósul.

1. példa

Méhnyakra alkalmazott 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo(4,5-c)kinolin-4-amin (imikimod) biztonságossági, farmakokinetikai (PK) és farmakodinamikai (PD) vizsgálata

Ez egy egydózisú, randomizált, duplavak, placeboval kontrollált dózishatás-vizsgálat volt, amellyel öt imikimod

dózist vizsgáltunk. Ötven, 100, 150, 200 és 250 mg, kenőcs formában kiszerelt imikimod adagot alkalmaztunk méhnyakra 8 órán át. Az ezen vizsgálat során alkalmazott imikimod kenőcskészítmény összetevőit az alábbi 1. táblázat tartalmazza. Mindegyik dóziscsoport 8 személyből állt (6 aktív és 2 placebo), 2 személyt dózisvezetőként kezeltünk, a maradék 6 személyt azt követően kezeltük, hogy a dózisvezetők elfogadható választ adtak. A biztonságosságot nemkivánt események („adverse events, AE”) regisztrálásával, laboratóriumi vizsgálatokkal és kolposzkópos vizsgálattal biztosítottuk, amely során fotodokumentáltuk a méhnyakat a kezelést megelőzően, kezelés után 24 és kívánt esetben 48 óra múlva. A szisztémás terhelést (PK) az imikimod és metabolitjainak a mérésével vizsgáltuk, a kezelést követő 48 órán keresztül, a PD választ az alábbi citokinek mennyiségének a szérumanalízisével határoztuk meg: α tumor nekrozis faktor (TNF- α), α interferon (IFN- α), interleukin-1 receptor agonista (IL-1RA), interleukin-6 (IL-6), neopterin (NPT) és 2'5' oligoadenilát-szintetáz (2'5' AS), a kezelés alatt és kiválasztott időpontokban a kezelést követő 48 óra alatt. A nemkivánt eseményeket, demográfiai vizsgálatokat, laboratóriumi vizsgálatokat, életjeleket és ECG vizsgálatokat az alábbi statisztikai tesztekkel értékeltük: Fisher's Exact, Wilcoxon Rank-Sum és Kruskal Wallis Test. A citokineknek a dóziscsoportok között észlelt változásait a Wilcoxon Rank-Sum teszttel, az alapértéktől történő eltéréseket a Spearman Rank Correlation teszttel értékeltük.

A vizsgálatba harminckilenc, általánosságban egészséges, sebészeti úton sterilizált, 18-50 éves, az ideális testsúlyhoz képest 25%-on belüli nőt vontunk be. Minden nőnek normális, alapvonal kolposzkópos eredménye volt, cervikális szövettannal kimutatott normális, vagy határeset diszkariózissal. Nemkivánt eseményről mind a 39 személy beszámolt, a leggyakoribb esemény enyhe hőemelkedés volt (92%). Nem voltak különbségek a csoportok között az egy vagy több eseményt tapasztaló személyek tekintetében, vagy olyan események tekintetében, amelyek droggal lehetséges vagy valószínű módon összefüggthetett. (Két súlyos nemkivánt esemény fordult elő, ezek közbejött események voltak, amelyek egy megrepedt bokacsonttal és sebészeti kezelésével voltak kapcsolatban.) Voltak statisztikailag szignifikáns eltérések néhány laboratóriumi eredményt és pulzusszámot illetően, amelyek klinikailag nem bizonyultak jelentősnek. Nem voltak különbségek ECG vagy fizikális vizsgálatok eredményei tekintetében sem. Medencei és kolposzkópos vizsgálatok a 250 mg-ot kapott 6 személyből kettőnél néhány reakciót mutattak ki, akik apró hólyagokat vagy kisebb fekélyt jelentő cervikális elváltozásokat tapasztaltak. Ezek a reakciók 48 órán belül megoldódtak. Kimutatható imikimod-szérumszinteket (>5 ng/ml) nem találtunk. Szignifikáns eltéréseket találtunk az alapvonalhoz képest IFN és IL-6 esetében a 250 mg-os csoportban és az NPT esetében, a 2'5' AS és IL-1RA esetében a 150, 200 és 250 mg-os csoportokban.

A vizsgálatok kimutatták, hogy egészséges önkéntesen, egyetlen imikimod adag, 250 mg-ig, 8 órán keresztül a méhnyakra alkalmazva biztonságos, és minimális szisztémás bejutással jár. Nagyobb egyenlő 150 mg-os adag cervikális alkalmazása növeli bizonyos citokinek szisztémás koncentrációját.

1. táblázat

| Összetevők | (A) készítmény (% tömeg/tömeg) |
|------------------------|--------------------------------|
| Imikimod | 5,0 |
| Izosztearinsav | 25,0 |
| Benzilalkohol | 2,0 |
| Cetilalkohol | 2,2 |
| Sztearilalkohol | 3,1 |
| Fehér petrolátum | 3,0 |
| Poliszorbát 60 | 3,4 |
| Szorbitán monosztearát | 0,6 |
| Glicerol | 2,0 |
| Metilparaben | 0,2 |
| Propilparaben | 0,02 |
| Víz | 52,98 |
| Xanthál gumi | 0,5 |
| pH | 5,1 |
| Viszkozitás | $0,33 \times 10^5$ |

2. példa

A (B) gyógyászati készítmény előállítás

Ez a példa egy új készítményt ismertet vaginális alkalmazás céljára, amely egy stabil készítmény, magas visz-

kozitással, és jól tartósítva, hogy megfeleljen az EP prezervációs hatékonysági teszt (PET) előírásainak. Az összetevők tömeg/tömeg%-os arányát mutatja az alábbi 2. táblázat.

Imikimodot oldottunk izosztearinsavban Span 85-tel. A Pluronic F68, EDTA, Carbopol 974P, propilénglikol, szorbinsav és metilparaben reagenseket vízben oldottuk. Miután emulgeáltattuk az elegyet, hogy olaj-a-vízben emulziót kapjunk, nátrium-hidroxidot adtunk az elegyhez, hogy körülbelül 5,2 pH-értéket kapjunk. Ezen készítmény pH-tartománya körülbelül 4,8-6,0 lehet.

2. táblázat

| Összetevők | (B) készítmény (tömeg/tömeg %) |
|----------------|--------------------------------|
| Imikimod | 5 |
| Izosztearinsav | 28 |
| Pluronic F68 | 2,98 |
| Tisztított víz | 43,78 |
| Carbopol 974P | 1,7 |
| Dinátrium-EDTA | 0,05 |
| Propilénglikol | 15 |
| Szorbinsav | 0,15 |
| Metilparaben | 0,15 |
| Span 85 | 2,02 |
| 5N NaOH | 1,17 |
| pH | 5,1 |
| Viszkozitás | $6,4 \times 10^5$ |

3. példa

A (C)-(F) gyógyászati készítményeket az alábbi 3. táblázatban felsorolt összetevőkből állítottuk elő. A (C)-(F) készítményeket ugyanazon eljárással állítottuk elő, mint a 2. példa szerinti (B) készítményt.

3. táblázat

| Összetevők | (C) ké- | (D) ké- | (E) ké- | (F) ké- |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | szítmény | szítmény | szítmény | szítmény |
| | t/t % | t/t % | t/t % | t/t % |
| Imikimod | 1,0 | 1,0 | 3,0 | 3,0 |
| Izosztearinsav | 5,6 | 28,0 | 16,8 | 28,0 |
| Pluronic F68 | 1,79 | 1,79 | 1,79 | 1,79 |
| Tisztított víz | 69,05 | 48,3 | 56,25 | 46,75 |
| Carbopol 974P | 2,8 | 2,1 | 2,5 | 1,8 |
| Dinátrium EDTA | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Propilénlikol | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| Szorbinsav | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| Metilparaben | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| Span 85 | 1,21 | 1,21 | 1,21 | 1,21 |
| 5N NaOH | 3,2 | 2,26 | 3,1 | 2,1 |
| pH | 5,1 | 5,2 | 5,2 | 5,3 |
| Viszkozitás | $5,8 \times 10^5$ | $8,8 \times 10^5$ | $11,0 \times 10^5$ | $10,0 \times 10^5$ |

4. példa

Imikimod transzportja szőrtelen egérbőrön keresztül, (A) és (B) készítményekből, 5% (tömeg/tömeg) imikimod-koncentráció mellett

Az 1. ábra imikimod-penetrációs vizsgálatok eredményét mutatja az 1. és 2. példák szerinti (A) és (B) készítményekből, szőrtelen egérbőrön át, azzal az eljárással, amelyet az 5 238 944 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet, és amely teljes terjedelmében a kitanítás részét képezi.

Röviden, szőrtelen egérbőrt távolítottunk el nőstény szőrtelen egerekről, amelyek 5-7 hetesek voltak (hozzáférhető a Charles River cégtől). A bőrt felhasználásig jégen tartottuk. Az egérbőrt olyan típusú diffúziós kamrára illesztettük, amelyet az 5 238 944 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet. Az egérbőrt epidermális oldalával felfelé illesztettük a kamra felső és alsó részei közé, amelyeket golyós szorítócsiptetők tartanak össze.

A kamrának a felillesztet bőr alatti részét teljesen megtöltöttük 0,1 N HCl receptorfolyadékkal úgy hogy a folyadék érintkezett a bőrrel. A receptorfolyadékot mágnesrúd és mágneses keverő alkalmazásával kevertettük.

Körülbelül 100 +/-5 mg vizsgálni kívánt készítményt helyeztünk a bőr epidermális (felső) oldalára, hogy egyenletes rétegben bevonja azt a bőrterületet, amely érintkezik a receptorfolyadékkal, amikor a bőrt a diffúziós kamrába

illesztettük. A készítményeket azelőtt kentük a bőrre, mielőtt a receptorfolyadékot a bőr alatti kamrába juttattuk.

A kamrát ezután állandó hőmérsékletű (31°C) szekrényben tartottuk. Hogy fenntartsuk az állandó hőmérsékletet, a szekrény légkeverő ventilátorral és hőcserélővel volt ellátva, amely összeköttetésben állt egy állandó hőmérsékletű vízfürdővel. A receptorfolyadékot mágneses keverőrúddal kevertük mindvégig a vizsgálat alatt, hogy biztosítsuk az egyenletes mintát, és csökkentsük a diffúziós barrieréteget a bőr dermális oldalán. Meghatározott időközönként (1, 2, 4, 6, 8, 12 és 24 óra) a receptorfolyadék teljes mennyiségét eltávolítottuk és azonnal feltöltöttük friss receptorfolyadékkal. A leszívott receptorfolyadékot imikimodtartalomra nézve vizsgáltuk szokásos negynyomású kromatográfiás eljárással, az alábbi paraméterek mellett:

Detektor: UV fény 258 nm-en; mobil fázis: 1% trietilamint és 0,2% 1-oktán-szulfonátot tartalmazó, 25/75 acetonitril/víz, a pH-értéket H_3PO_4 reagenssel állítottuk be; stacioner fázis: C8 Zorbax RX-C 5 μ ; átfolyási sebesség: 2 ml/perc; futási idő: körülbelül 10 perc.

A penetráció kumulatív értékeit az idő függvényében ábrázoltuk, hogy megkapjuk az „steady state” sebességet.

5. példa

Imikimod transzportjának vizsgálata szőrtelen („nude”) egér bőrén keresztül a (C)-(F) készítményekből, 1 és 3 tömeg% imikimod-, és változó izosztearinsav-koncentrációk (ISA) mellett

Az alábbi 4. táblázat mutatja az imikimod-koncentrációkat, izosztearinsav-koncentrációkat, viszkozitási értékeket, pH-értékeket és a (C)-(F) készítmények szőrtelen egér bőrén keresztül történt transzportjának „steady state” sebességét.

Az eredményeket a 2. ábra mutatja. A bőrön át történő penetráció vizsgálatát ugyanazon eljárással végeztük, mint amelyet 4. példában ismertettünk.

4. táblázat

| Készítmény | IRM kon- centráció tömeg% | ISA kon- centráció tömeg% | Viszkozitás ($\times 10^{-5}$ cps) | Egyensúlyi állapot rá- ta ($\mu\text{g}/\text{óra}$) |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|--|--|
| (C) | 1 | 5,6 | 5,8 | 18,1 |
| (D) | 1 | 28 | 8,8 | 26,1 |
| (E) | 3 | 16,8 | 11 | 39,9 |
| (F) | 3 | 28 | 10 | 71,5 |

6. példa

Imikimod farmakokinetikai összehasonlító vizsgálata patkányokban az (A) és (B) készítmények egyetlen adagjának vaginális alkalmazását követően

Összehasonlítottuk a szérum imikimodkoncentrációját az idő függvényében, petefészekirtott patkányokban, az (A)

és (B) készítmények egyetlen intravaginális adagjának a beadását követően. A beadást követően, minden egyes patkány gallért kapott, hogy ne legyen képes a készítményt nyalakodással eltávolítani. Körülbelül hat óra múlva a hüvelyt ki-mostuk és a gallért eltávolítottuk. Vérmintákat gyűjtöttünk a kezelés előtt, és a kezelést követő 0,5., 1., 2., 3., 4. és 24. órában. A (B) készítmény magasabb viszkozitásának tulajdoníthatóan a patkányoknak történő intravaginális beadás lényegesen könnyebb volt, és a (B) készítmény retenci-ója jobb volt, mint az (A) készítménynek. A szérumokat HPLC eljárással vizsgáltuk imikimod jelenlétére. A 3. ábra mutatja a szérumok átlagos imikimod-koncentrációját az idő függvényében. Az idő, amely alatt a szérum a legmagasabb imikimodkoncentrációját (T_{max}) elérte (1 óra), hasonló volt a két készítmény esetében. A maximum imikimodkoncentráció (C_{max}) azonban a (B) készítmény esetében 1,6-szor magasabb volt, mint az (A) készítmény esetében és a megfelelő, görbe alatti terület az idő függvényében (AUC) 3,3-szor volt nagyobb (lásd a 4. ábrát). Ezen adatok alapján, az imikimod abszorpciójának rátája és mértéke nagyobb volt a (B) készítményből, mint az (A) készítményből.

7. példa

A (G) gyógyászati készítmény előállítása

A (G) készítmény összetevőinek tömeg/tömeg %-os arányát mutatja az alábbi 5. táblázat.

Olajos fázist állítottunk elő az alábbiak szerint. Imikimodot (20,0 g) adtunk lassan, keverés mellett

izosztearinsavhoz (3000 g). Az elegyet kevertük és szükség szerint melegítettük 55 °C-ig, hogy megkönnyítsük az imikimod oldódását. Miután az oldódás teljes volt, a hőforrást kikapcsoltuk. Szorbitán-triolátot (200 g) adtunk az elegyhez és alaposan elkevertük. Carbomer 974P reagenst adtunk az elegyhez lassan, keverés mellett. A keverést addig folytattuk, amíg a karbomer egyenletesen el nem oszlott az olajos fázisban. Az olajos fázist ezután hagytuk lehűlni 30 °C alatti hőmérsékletre.

Vizes fázist állítottunk elő az alábbiak szerint. Szorbinsavat (30 g) és metilparabent (40 g) adtunk keverés mellett propilén-glikolhoz (1000 g). Az így kapott elegyet kevertük és óvatosan melegítettük (<45 °C), amíg oldatot nem kaptunk. A hőforrást eltávolítottuk. Polaxamer 188 reagenst (500 g) adtunk az oldathoz. Az így kapott elegyet addig kevertük amíg a polaxamer teljesen el nem ázott. Az így kapott pépet hozzáadtuk tisztított vízben (13950 g) oldott dinátrium-edetát (10,0 g) oldathoz. Az így kapott elegyet addig kevertük, amíg tiszta oldatot nem kaptunk.

Nátrium-hidroxid oldatot állítottunk elő úgy, hogy NaOH szemcséket (50,0 g) oldottunk tisztított vízben (1000 g).

Az olajos fázist hozzáadtuk a vizes fázishoz, majd az elegyhez hozzáadtuk a nátrium-hidroxidot. Az így kapott elegyet legalább 30 percen át kevertük, amíg sima, fényes kenőcsöt nem kaptunk. Meghatároztuk a pH-értéket, és szükség szerint 5,6-5,8 értékre állítottuk NaOH oldattal.

8. példa

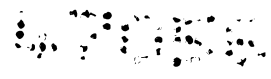
A (H)-(J) gyógyászati készítményeket a 7. példa szerinti eljárással állítottunk elő. A készítmények összetevőinek tömeg/tömeg %-os arányát az alábbi 5. táblázat tartalmazza.

| Összetevő | G | H | I | J |
|------------------|--------|--------|--------|--------|
| | tömeg% | tömeg% | tömeg% | tömeg% |
| Izosztearinsav | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| (874) | | | | |
| Imikimod | 0,10 | 0,50 | 1,50 | 3,0 |
| Szorbitán- | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| triolát | | | | |
| Propilénglikol | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| Szorbinsav | 0,15 | 0,15 | 0,15 | 0,15 |
| Metilparaben | 0,20 | 0,20 | 0,20 | 0,20 |
| Tisztított víz | 75,0 | 74,60 | 73,60 | 69,10 |
| Dinátrium-edetát | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 |
| Polaxamer 188 | 2,50 | 2,50 | 2,50 | 2,50 |
| Carbomer 974 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Nátrium hidroxid | qs | qs | qs | qs |

Ennek megfelelően, a fentebb ismertetettek szerint kitűnik, hogy a találmány szerinti imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok és 1,2 helyzet között áthidalt imidazokinolin-aminok hatásosak lehetnek nyálkahártyával összefüggő állapotok kezelésére, beleértve a cervikális diszpláziákat. Továbbá, a találmány szerinti gyógyászati

készítmények különösen előnyösen alkalmazhatók IRM vegyületeknek nyálkahártya-felületekre történő helyi felvitelére.

A fenti részletes ismertetésből és a példákból nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti készítményeken és eljárásokon módosításokat és variációkat lehet eszközölni anélkül, hogy a találmány szellemétől és oltalmi körétől eltávolodnánk. Ennek megfelelően, szándékunk szerint minden olyan módosítás és megerősítés, amely nem távolodik el a találmány szellemétől, az igénypontokban és megfelelőikben megfogalmazott oltalmi körbe tartozik.



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás nyálkahártya-felülettel összefüggő állapot kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy a nyálkahártya-felületre az alábbi immunválasz-módosító (IRM) vegyületek bármelyikének terápiásan hatásos mennyiségét visszük fel: imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok és 1,2-helyzetben áthidalt imidazokinolin-aminok.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy IRM-ként 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nyálkahártya-felületként a méhnyakon található nyálkahártya-felületet kezelünk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nyálkahártya-felületként a méhnyak hüvelyi részén található nyálkahártya-felületet kezelünk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy nyálkahártya-felülettel összefüggő állapotként méhnyaki intraepitheliális neopláziát kezelünk.

6. Eljárás méhnyaki diszplázia kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy

a méhnyakra az alábbi immunválasz-módosító (IRM) vegyületek bármelyikének terápiásan hatásos mennyiségét visszük fel: imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok és 1,2-helyzetben áthidalt imidazokinolin-aminok.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy IRM-ként 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint alkalmazunk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy immunválasz-módosítóként 4-amino-2-etoximetil-alfa,alfa-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]kinolin-1-etanol alkalmazunk.

9. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az immunválasz-módosítót az alábbiakat tartalmazó gyógyászati készítményként alkalmazzuk:

- az immunválasz-módosító,
- zsírsav,
- tartósító rendszer, és
- karbomer.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy gyógyászati készítményként felületaktív anyagot is tartalmazó készítményt alkalmazunk.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy tartósító rendszerként a készítmény tömegére nézve mintegy 0,1-0,25 tömeg% metilparabént és a készítményre nézve mintegy 0,1-0,2 tömeg% szorbinsavat tartalmazó tartósító rendszert alkalmazunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy tartósító rendszerként a készítmény tömegére nézve mintegy 0,2 tömeg% metilparabént és a készítményre nézve mintegy 0,15 tömeg% szorbinsavat tartalmazó tartósító-rendszert alkalmazunk.

13. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy készítményként többfunkciós adagolóban elhelyezett készítményt alkalmazunk.

14. Eljárás méhnyaki intraepithelialis neoplázia kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy a méhnyakra az alábbi immunválasz-módosító (IRM) vegyületek bármelyikének terápiásan hatásos mennyiségét visszük fel: imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok és 1,2-helyzetben áthidalt imidazokinolin-aminok.

15. Gyógyászati készítmény, amely:

- immunválaszt módosító (IRM) vegyületet, amely az alábbiak bármelyike: imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok, 1,2 helyzetben áthidalt imidazokinolin-aminok, tiazolo- és oxazolokinolin-aminok és piridin-aminok, imidazonaftiridinek és tetrahydroimidazonaftiridin-aminok;

- zsírsavat;
- tartósító rendszert; és
- karbomert

tartalmaz.

16. A 3. igénypont szerinti készítmény, amely felületaktív anyagot is tartalmaz.

17. A 15. igénypont szerinti készítmény, amelyben a tartósító rendszer mintegy 0,1-0,25 tömeg% metilparabént és a készítményre nézve mintegy 0,1-0,2 tömeg% szorbinsavat tartalmaz.

18. A 15. igénypont szerinti készítmény, amelyben a tartósító rendszer mintegy 0,2 tömeg% metilparabént és a készítményre nézve mintegy 0,15 tömeg% szorbinsavat tartalmaz.

19. A 15. igénypont szerinti készítmény, amely:

(a) mintegy 0,1-9 tömeg% 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint,

(b) mintegy 2-30 tömeg% izosztearinsavt,

(c) mintegy 0,5-5 tömeg% felületaktív anyagot,

(d) mintegy 0,05-20 tömeg% tartósítószeret, valamint

(e) mintegy 0,1-8% karbomert

tartalmaz.

20. A 15. igénypont szerinti készítmény, amely:

(a) mintegy 0,1-3 tömeg% 1-(2-metilpropil)-1H-imidazo[4,5-c]-kinolin-4-amint,

(b) mintegy 15-18 tömeg% izosztearinsavat,

(c) mintegy 0,5-3,5 tömeg% felületaktív anyagot,

(d) mintegy 0,05-5 tömeg% tartósítószeret, és

(e) mintegy 0,5-1,5% karbomert

tartalmaz.

21. Eljárás immunválasz-módosító anyag nyálkahártya-felületre történő eljuttatására, *azzal jellemezve, hogy*

- kiválasztunk egy gyógyászati készítményt, amely alábbiakat tartalmaz:

(a) immunválaszt módosító (IRM) vegyületet, amely az alábbiak bármelyike: imidazokinolin-aminok, imidazopiridin-aminok, 6,7-kondenzált cikloalkil-imidazopiridin-aminok, 1,2 helyzet között áthidalt imidazokinolin-aminok, tiazolo-

és oxazolokinolin-aminok és piridin-aminok, imidazo-
naftiridinek és tetrahydroimidazo-naftiridin-aminok;

(b) zsírsavat;

(c) tartósító rendszert; és

(d) karbomert; valamint

- a kiválasztott gyógyászati készítményt a nyálkahár-
tya-felületre visszük fel.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-*
ve, hogy a készítményt hordó típusú applikáló eszközzel
visszük fel.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.



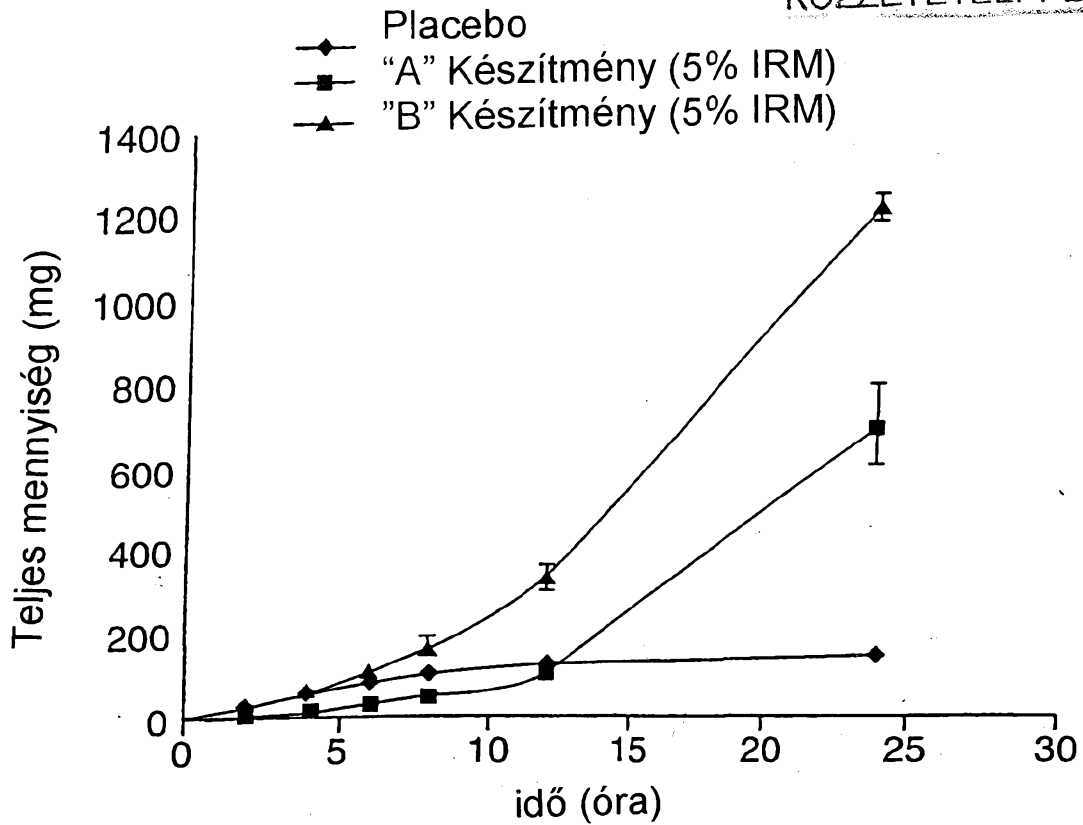
Svingor Ádám

szabadalmi ügyvivőjelölt

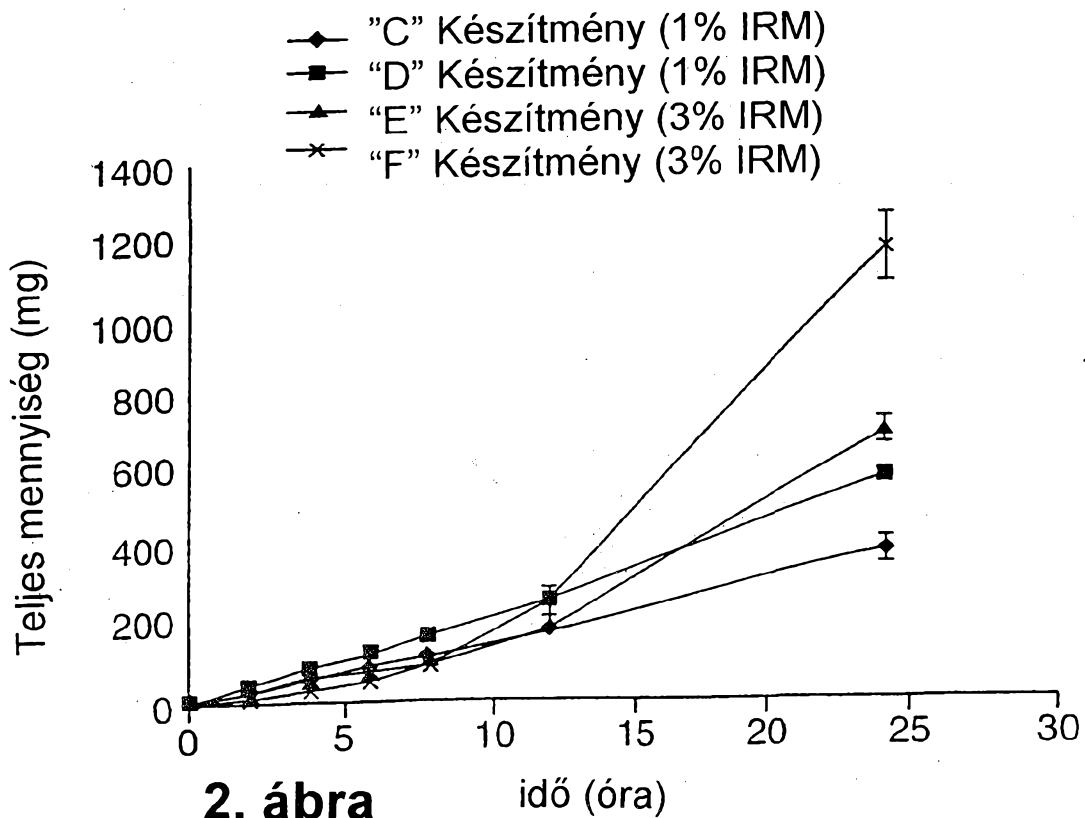
+ 3 lap rajz
Dr. János Katalin

PCT/US00/00370

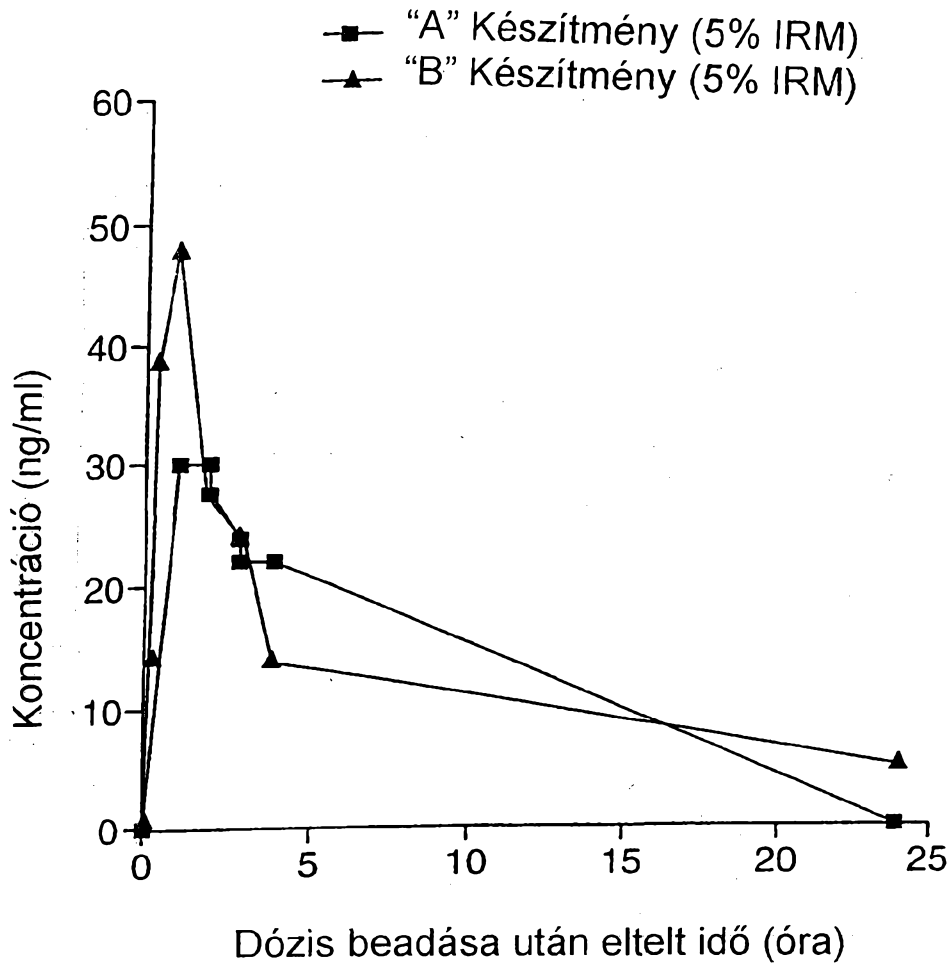
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY ^{1/3}



1. ábra



2. ábra

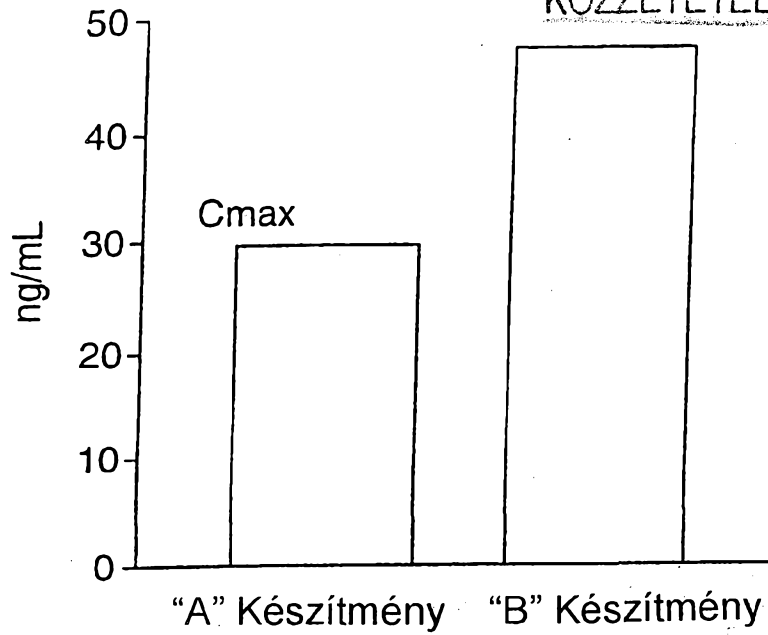


3. ábra

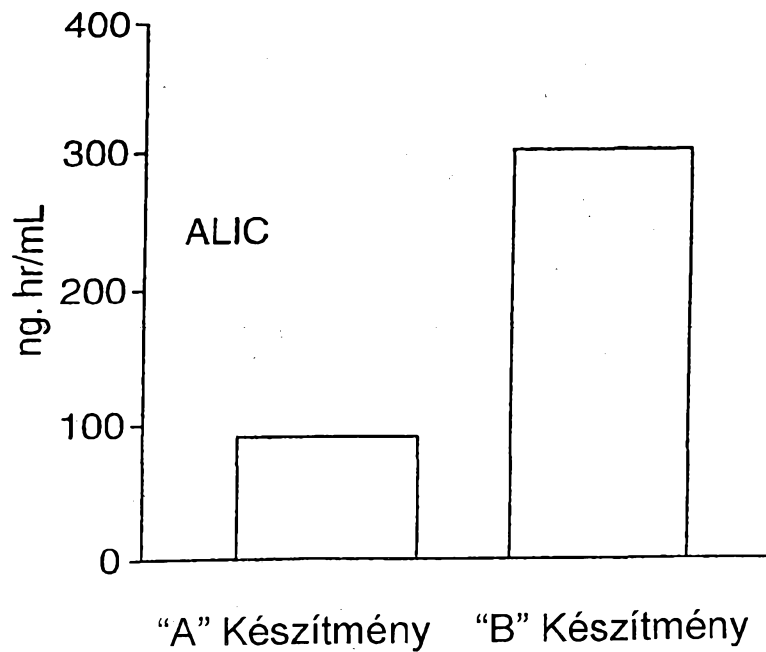
PCT/US00/00370

3/3

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



4A ábra



4B ábra