PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2001 - 2446

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/4745
A 61 P 35/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.01.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.01.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/115253**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.01.2002**
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/00370**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/40228**

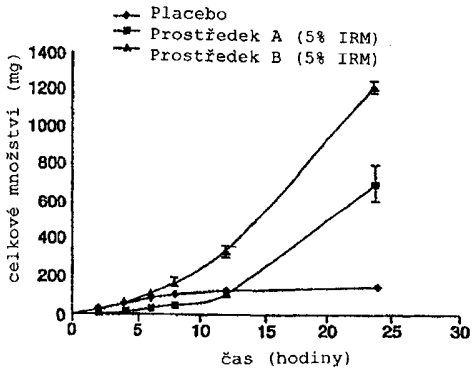
(71) Přihlašovatel:
3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, Saint Paul, MN, US;

(72) Původce:
Phares Kenneth, Saint Paul, MN, US;
Li Jane Z., Saint Paul, MN, US;
Jozwiakowski Michael J., Saint Paul, MN, US;
Miller Richard L., Saint Paul, MN, US;
Skwierczynski Raymond D., Saint Paul, MN, US;
Busch Terri F., Saint Paul, MN, US;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek pro léčbu onemocnění sliznice



(57) Anotace:

Sloučeniny modulující imunitní odpověď (IRM), jako jsou imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7-fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy, 1,2-přemostěné imidazochinolinové aminy, thiazolo- a oxazolo-chinolinaminy a pyridinaminy, imidazo-naftyridinové a tetrahydroimidazo-naftyridinové aminy, jsou použitelné pro onemocnění sliznic a podslizniční oblasti pomocí aplikace terapeuticky účinného množství takových sloučenin na povrch sliznice, jsou popsány nové farmaceutické prostředky. V jednom provedení jsou farmaceutické prostředky vhodné pro léčbu onemocnění čípku děložního, jako jsou cervikální dysplasie, včetně cervikální intraepitelové neoplasie.

CZ 2001 - 2446 A3

08.10.01

PV 2001-2446

Farmaceutický prostředek pro léčbu onemocnění sliznice

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických prostředků a způsobů pro aplikaci imunomodulačních imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7-fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, 1,2-přemostěných imidazochinolinových aminů, thiazolo- a oxazolo-chinolinaminů a pyridinaminů, imidazonaftyridinových a tetrahydroimidazonaftyridinových aminů na slizniční povrchy. V jednom provedení poskytuje vynález prostředky a způsoby, které jsou zejména výhodné pro lokální aplikaci na čípek děložní při léčbě onemocnění čípku děložního, jako je cervikální dysplasie, včetně dysplasie asociované s lidským papillomavirem (HPV).

Dosavadní stav techniky

Bylo prokázáno, že mnoho imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7-fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, 1,2-přemostěných imidazochinolinových aminů, thiazolo- a oxazolo-chinolinaminů a pyridinaminů, imidazonaftyridinových a tetrahydroimidazonaftyridinových aminů má silnou imunostimulační, protivirovou a protinádorovou aktivitu, a také bylo prokázáno, že jsou účinnými adjuvans ve vakcínách, která zesilují protektivní imunitní odpověď na vakcíny. Tyto sloučeniny jsou zde někdy souhrnně označovány jako "IRM" (imunomodulační) sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Takové sloučeniny jsou popsány například v US patentech 4689338, 5389640, 5268376, 4929624, 5266575, 5352784, 5494916, 5482936, 5346905, 5395937, 5238944, 5525612, WO 99/29693 a US

pořadové č. 09/361544, kde jsou podrobněji popisovány jejich imunostimulační, antivirové a protinádorové aktivity, a je popsáno, že některá onemocnění jsou léčitelná těmito sloučeninami, včetně bazocelulárního karcinomu, ekzému, esenciální trombocytemie, hepatitidy B, roztroušené sklerosy, neoplastických onemocnění, psoriasy, revmatoidní artritidy, herpes simplex I, herpes simplex II a bradavic. Jedna z těchto IMR sloučenin, známá jako imiquimod, byla komercializována v lokálním prostředku (Aldara(tm)) pro léčbu anogenitálních bradavic spojených s infekcí papillomaviry.

Předpokládá se, že mechanismus antivirové a protinádorové aktivity těchto IRM sloučenin souvisí částečně s posílením imunitní reakce díky indukci různých cytokinů (například interferonů, interleukinů, faktoru nekrosy nádorů a podobně). Bylo prokázáno, že takové sloučeniny stimulují rychlé uvolňování některých cytokinů z monocytů/makrofágů a že také mohou stimulovat B-lymfocyty k sekreci protilátek, které hrají významnou úlohu v antivirových a protinádorových aktivitách těchto IRM sloučenin. Jednou z převládajících imunitních odpovědí na tyto sloučeniny je indukce produkce interferonu (IFN)-α, o kterém se předpokládá, že je velmi významný v pozorovaných akutních antivirových a protinádorových aktivitách. Kromě toho, stimulace dalších cytokinů, jako je například faktor nekrosy nádorů (TNF), IL-1 a IL-6 je také potenciálně přínosná a předpokládá se, že přispívá k antivirovým a protinádorovým aktivitám těchto sloučenin.

Ačkoliv jsou příznivé účinky IRM známy, může být lokální terapie IRM při léčbě určitých onemocnění v určité lokalizaci ztížena drážděním tkáně, odplavováním prostředku, špatným prokrvením nebo nežádoucím systémovým průnikem lokálně aplikované sloučeniny. Proto existuje potřeba nových způsobů a

prostředků pro dosažení lepšího terapeutického přínosu při použití této třídy sloučenin.

Podstata vynálezu

Je třeba si uvědomit, že na několika místech přihlášky, kde je popis proveden pomocí seznamu příkladů, slouží tento seznam pouze jako reprezentativní skupina a není definitivním výčtem.

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu modifikující imunitní reakci (IMR) a způsoby pro léčbu onemocnění povrchů sliznic. Způsoby a prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být zejména vhodné pro léčbu onemocnění čípku děložního, jako je cervikální dysplasie, včetně cervikální intraepitelové neoplasie.

Výhodnými IRM sloučeninami vhodnými pro farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu jsou 4-amino-2-ethoxy--α,α-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-1-ethanol a 1-(2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin (známý jako imiquimod).

IRM mohou být připraveny pro aplikaci na sliznici, konkrétně na sliznici čípku děložního.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obr. 1 je graf znázorňující transport imiquimodu přes kůži holých myší ze tří farmaceutických prostředků, které obsahovaly každý 5% imiquimod.

Obr. 2 je graf znázorňující transport imiquimodu přes kůži holých myší ze čtyř farmaceutických prostředků obsahujících různé koncentrace imiquimodu a kyseliny isostearové.

Obr. 3 je graf srovnávající průměrné sérové koncentrace imiquimodu u krys po jedné intravaginální dávce prostředku A nebo prostředku B.

Obr. 4 je sloupcový graf srovnávající farmakokinetiku imiquimodu u krys po vaginální aplikaci prostředku A nebo prostředku B.

Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález se týká způsobů a farmaceutických prostředků pro účinnou léčbu nebo profylaxi onemocnění sliznic. Termín "onemocnění sliznic", jak je zde použit, označuje zánětlivé, infekční, neoplastické nebo jiné onemocnění, které postihuje povrch sliznice nebo které je v dostatečné blízkosti postiženého slizničního povrchu, aby mohlo být ovlivněno terapeutickým nebo profylaktickým činidlem lokálně aplikovaným na povrch sliznice.

V jednom provedení vynález poskytuje nové způsoby pro použití imunomodulačních (IRM) sloučenin pro léčbu nebo prevenci onemocnění slizničního povrchu. Například vynález poskytuje IRM prostředky, které mohou být aplikovány na sliznici čípku děložního pro léčbu onemocnění čípku děložního, včetně cervikálních dysplasií, jako je cervikální intraepitelová neoplasie.

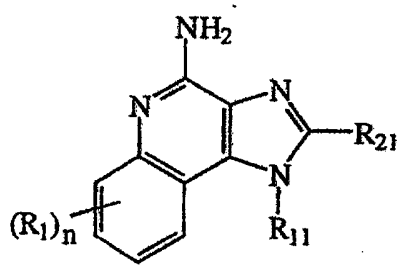
V některých výhodných provedeních jsou nové prostředky zejména výhodné pro aplikaci IRM sloučeniny na slizniční

08.10.01

povrch. V některých takových provedeních mohou prostředky zlepšovat terapeutickou účinnost IRM usnadněním průniku sliznicí nebo prodloužením kontaktu IRM se slizničním povrchem. Vynález také poskytuje farmaceutické prostředky obsahující konzervační systémy, které umožňují balení prostředku v baleních pro opakované použití.

Výhodné IRM sloučeniny

Jak bylo uvedeno výše, bylo prokázáno, že mnoho imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7-fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, 1,2-přemostěných imidazochinolinových aminů, thiazolo- a oxazolo-chinolinaminů a pyridinaminů, imidazonaftyridinových a tetrahydroimidazonaftyridinových aminů podle předkládaného vynálezu má imunomodulační aktivitu. Výhodnými imunomodulačními sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou 1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-aminy definované vzorci I-V:



I

kde

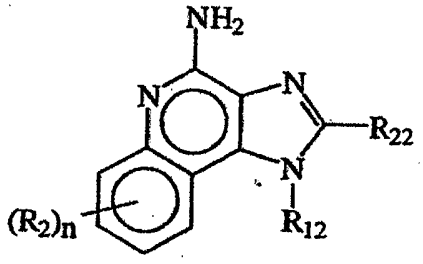
R_{11} je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl tvořený jedním až deseti atomy uhlíku, heteroalkyl tvořený jedním až šesti atomy uhlíku, acyloxyalkyl, kde acyloxy skupina je alkanoyloxy skupina obsahující dva až čtyři atomy uhlíku nebo benzyloxy skupina, a alkylová skupina obsahující jeden až šest atomů uhlíku, benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde uvedený benzylový,

08.10.01

(fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen s podmínkou, že pokud je uvedený benzenový kruh substituovaný uvedenými dvěma skupinami, tak uvedené skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku;

R_{21} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl tvořený jedním až osmi atomy uhlíku, benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde uvedený benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu jednou nebo více skupinami nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen s podmínkou, že pokud je uvedený benzenový kruh substituovaný uvedenými dvěma skupinami, tak uvedené skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku; a

každý R_1 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, halogen a alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, a n je celé číslo od 0 do 2, s podmínkou, že pokud n je 2, tak uvedené R_1 skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku;



II

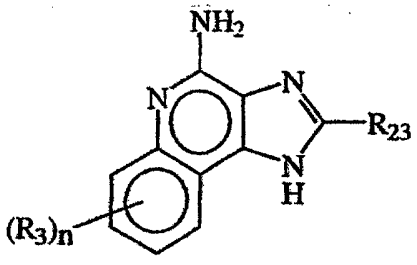
kde

06.10.01

R_{12} je vybrán ze skupiny zahrnující alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až deset atomů uhlíku a substituovaný alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až deset atomů uhlíku, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až čtyři atomy uhlíku a cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku; a cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku substituovaný alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři atomy uhlíku; a

R_{22} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až osm atomů uhlíku, benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen, s podmínkou, že pokud je uvedený benzenový kruh substituovaný uvedenými dvěma skupinami, tak uvedené skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku; a

každý R_2 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, halogen a alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, a n je celé číslo od 0 do 2, s podmínkou, že pokud n je 2, tak uvedené R_2 skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku;



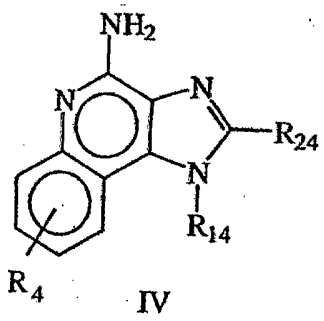
III

06.10.01

kde

R_{23} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až osm atomů uhlíku, benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen, s podmínkou, že pokud je uvedený benzenový kruh substituovaný uvedenými dvěma takovými skupinami, tak uvedené skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku; a

každý R_3 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, halogen a alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, a n je celé číslo od 0 do 2, s podmínkou, že pokud n je 2, tak uvedené R_3 skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku;



IV

kde

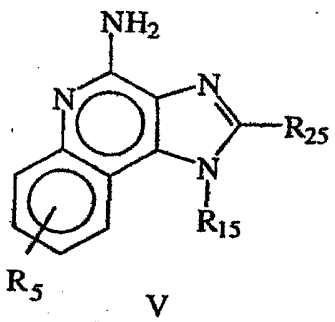
R_{14} je $-CHR_xR_y$, kde R_y znamená vodík nebo vazbu uhlík-uhlík, s podmínkou, že když R_y znamená vodík, tak R_x znamená alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, hydroxyalkoxy

08.10.01

skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, 1-alkinyl obsahující dva až deset atomů uhlíku, tetrahydropyranyl, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, a s další podmínkou, že když R_y znamená vazbu uhlík-uhlík, tak tvoří R_y a R_x dohromady tetrahydrofuranylovou skupinu volitelně substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující hydroxy a hydroxyalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

R_{24} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen; a

R_4 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, halogen a alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;



V

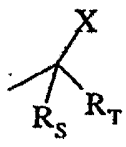
kde

R_{15} je vybrán ze skupiny zahrnující: alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až deset atomů uhlíku a substituovaný alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující cykloalkyl obsahující tři až šest

08.10.01

atomů uhlíku a cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku substituovaný alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři atomy uhlíku; alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až deset atomů uhlíku a substituovaný alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až čtyři atomy uhlíku, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku a cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku substituovaný alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři atomy uhlíku; hydroxyalkyl obsahující jeden až šest atomů uhlíku; alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až šest atomů uhlíku; acyloxyalkyl, kde acyloxy skupina je alkanoyloxy obsahující dva až čtyři atomy uhlíku nebo benzyloxy skupina a alkylová skupina obsahuje jeden až šest atomů uhlíku; benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen, s podmínkou, že pokud je uvedený benzenový kruh substituovaný uvedenými dvěma takovými skupinami, tak uvedené skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku;

R_{25} znamená



kde

R_S a R_T jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny

06.10.01

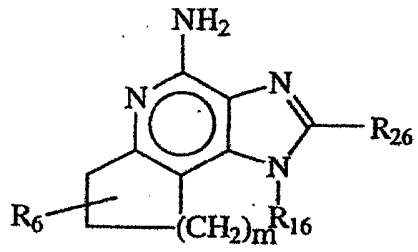
zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen;

X je vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, hydroxyalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, halogenalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkylamido, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, amino skupinu, substituovanou amino skupinu, kde substituentem je alkyl nebo hydroxyalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, azido, chlor, hydroxy, 1-morfolin, 1-pyrrolidin, alkylthio skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku; a

R_5 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkoxy skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, halogen a alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

nebo farmaceuticky přijatelná sůl jakékoli z uvedených sloučenin.

Výhodnými 6,7-fúzovanými cykloalkylimidazopyridinaminovými IRM sloučeninami jsou sloučeniny vzorce VI:



VI

kde

m znamená 1, 2 nebo 3;

R_{16} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík; cyklický alkyl obsahující tři, čtyři nebo pět atomů uhlíku; alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až deset atomů uhlíku a substituovaný alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až deset atomů uhlíku, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku a cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku substituovaný alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři atomy uhlíku; fluor- nebo chloralkyl obsahující jeden až deset atomů uhlíku a jeden nebo více atomů chloru nebo fluoru; alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až deset atomů uhlíku a substituovaný alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až deset atomů uhlíku, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku a cykloalkyl obsahující tři až šest atomů uhlíku substituovaný alkylem s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři atomy uhlíku; hydroxyalkyl obsahující jeden až šest atomů uhlíku; alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až šest atomů uhlíku; acyloxyalkyl, kde acyloxy skupina je alkanoyloxy obsahující dva až čtyři atomy uhlíku nebo benzyloxy skupina a alkylová skupina obsahuje jeden až šest atomů uhlíku, s podmínkou, že jakýkoliv takový alkyl, substituovaný alkyl, alkenyl, substituovaný alkenyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl nebo acyloxyalkyl nemá plně uhlíkem substituovaný atom uhlíku navázaný přímo na atom dusíku; benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy

08.10.01

uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen, s podmínkou, že pokud je uvedený benzenový kruh substituovaný uvedenými dvěma takovými skupinami, tak uvedené skupiny neobsahují dohromady více než šest atomů uhlíku; a

$-CHR_xR_y$

kde

R_y znamená vodík nebo vazbu uhlík-uhlík, s podmínkou, že když R_y znamená vodík, tak R_x znamená alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, hydroxyalkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, 1-alkinyl obsahující dva až deset atomů uhlíku, tetrahydropyranyl, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, a s další podmínkou, že když R_y znamená vazbu uhlík-uhlík, tak tvoří R_y a R_x dohromady tetrahydrofuranylovou skupinu volitelně substituovanou jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující hydroxy a hydroxyalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

R_{26} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až osm atomů uhlíku, hydroxyalkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až šest atomů uhlíku, morfolinalkyl, benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu skupinou nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující methyl, methoxy a halogen; a

$-C(R_S)(R_T)(X)$, kde R_S a R_T jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen;

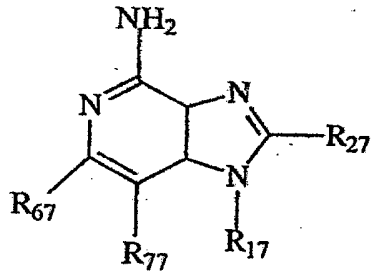
08.10.01

X je vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, halogenalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkylamido, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, amino skupinu, substituovanou amino skupinu, kde substituentem je alkyl nebo hydroxyalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, azido, alkylthio skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a morfolinoalkyl, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku; a

R_6 je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a fluor- nebo chloralkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a alespoň jeden atom chloru nebo fluoru;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnými imidazopyridinaminovými IRM sloučeninami jsou sloučeniny vzorce VII:



VII

kde

R_{17} je vybrán ze skupiny zahrnující: $-CH_2R_w$, kde R_w je vybrán ze skupiny zahrnující přímý, rozvětvený nebo cyklický alkyl obsahující jeden až deset atomů uhlíku, alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující dva až deset atomů uhlíku,

08.10.01

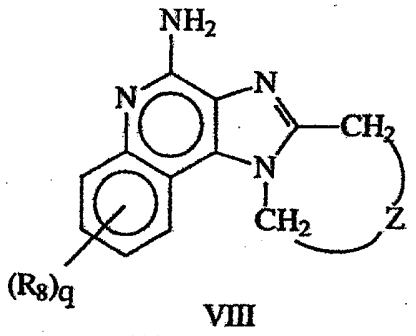
hydroxy alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až šest atomů uhlíku, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až šest atomů uhlíku, a fenylethyl; a $-CH=CR_ZR_Z$, kde každý R_Z je nezávisle přímý, rozvětvený nebo cyklický alkyl obsahující jeden až šest atomů uhlíku;

R_{27} je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až osm atomů uhlíku, hydroxyalkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až šest atomů uhlíku, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až šest atomů uhlíku, benzyl, (fenyl)ethyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)ethylový a fenylový substituent je volitelně substituován na benzenovém kruhu skupinou nezávisle vybranou ze skupiny zahrnující methyl, methoxy a halogen; a morfolinalkyl, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku;

R_{67} a R_{77} jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a alkyl obsahující jeden až pět atomů uhlíku, s podmínkou, že R_{67} a R_{77} dohromady neobsahují více než šest atomů uhlíku a s další podmínkou, že když je R_{67} vodík, tak R_{77} je jiný než vodík nebo morfolinoalkyl, a s další podmínkou, že když je R_{67} vodík, ta R_{77} a R_{27} jsou jiné než vodík;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnými 1,2-přemostěnými imidazochinolinaminovými IRM sloučeninami jsou sloučeniny vzorce VIII:



VIII

08.10.01

kde

Z je vybrán ze skupiny zahrnující:

$-(CH_2)_p-$, kde p je 1 až 4;

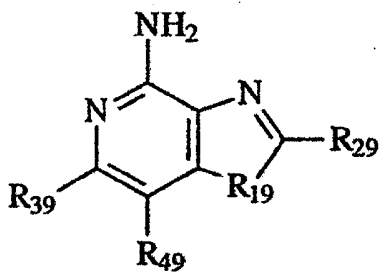
$-(CH_2)_a-C(R_DR_E)(CH_2)_b-$, kde a a b jsou celá čísla a a+b je 0 až 3, R_D znamená vodík nebo alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a R_E je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, hydroxy, $-OR_F$, kde R_F je alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, a $-NR_GR'_G$, kde R_G a R'_G jsou nezávisle vodík nebo alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku; a

$-(CH_2)_a-Y-(CH_2)_b-$, kde a a b jsou celá čísla a a+b je 0 až 3, a Y znamená O, S nebo $-NR_J-$, kde R_J znamená vodík nebo alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku;

a kde y je 0 nebo 1 a R_8 je vybrán ze skupiny zahrnující alkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku, alkoxy skupinu obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku a halogen;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnými thiazolo- a oxazolo- chinolinaminovými IRM sloučeninami jsou sloučeniny vzorce IX:



IX

kde

R_{19} je vybrán ze skupiny zahrnující kyslík, síru a selen;

R_{29} je vybrán ze skupiny zahrnující:

- vodík

- alkyl;
- alkyl-OH;
- halogenalkyl;
- alkenyl;
- alkyl-X-alkyl;
- alkyl-X-alkenyl;
- alkenyl-X-alkyl;
- alkenyl-X-alkenyl;
- alkyl-$N(R_{59})_2$;
- alkyl-N_3;
- alkyl-O-C(O)-$N(R_{59})_2$;
- heterocyklyl;
- alkyl-X-heterocyklyl;
- alkenyl-X-heterocyklyl;
- aryl;
- alkyl-X-aryl;
- alkenyl-X-aryl;
- heteroaryl;
- alkyl-X-heteroaryl; a
- alkenyl-X-heteroaryl;

R_{39} a R_{49} znamenají každý nezávisle:

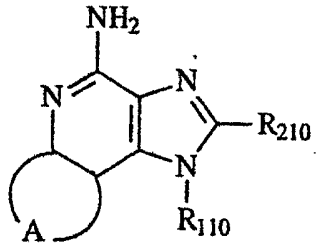
- vodík;
- X-alkyl;
- halogen;
- halogenalkyl;
- $N(R_{59})_2$;
- nebo tvoří R_{39} a R_{49} fúzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh;

X je vybrán ze skupiny zahrnující -O-, -S-, -NR_{59}-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- a vazbu; a

každý R_{59} je nezávisle H nebo C_{1-8}alkyl.

08.10.01

Vhodné imidazonaftyridinové a tetrahydroimidazonaftyridinové IRM sloučeniny jsou sloučeniny vzorců X a XI:



X

kde

A znamená =N-CR=CR-CR=; =CR-N=CR-CR=; =CR-CR=N-CR=; nebo =CR-CR=CR-N=;

R_{110} je vybrán ze skupiny zahrnující:

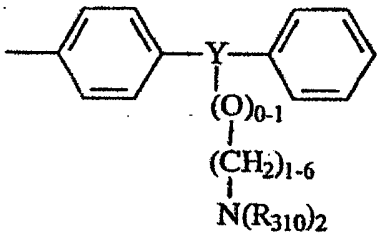
- vodík;
- C_{1-20}alkyl nebo C_{2-20}alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
- aryl;
- heteroaryl;
- heterocyklyl;
- -O-C_{1-20}alkyl;
- -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-aryl;
- -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heteroaryl;
- -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heterocyklyl;
- C_{1-20}alkoxykarbonyl;
- S(O)$_{0-2}$-C_{1-20}alkyl;
- S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-aryl;
- S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heteroaryl;
- S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heterocyklyl;
- N(R_{310})$_2$;
- N_3;
- oxo;
- halogen;

08.10.01

- NO_2;
- OH; a
- SH; a

- C_{1-20}alkyl-NR_{310}-Q-X-R_{410} nebo C_{2-20}alkenyl-NR_{310}-Q-X-R_{410}, kde Q znamená -CO- nebo -SO_2-; X znamená vazbu, -O- nebo -NR_{310}- a R_{410} znamená aryl; heteroaryl; heterocyklyl; nebo -C_{1-20}alkyl nebo C_{2-20}alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
  - aryl;
  - heteroaryl;
  - heterocyklyl;
  - -O-C_{1-20}alkyl;
  - -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-aryl;
  - -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heteroaryl;
  - -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heterocyklyl;
  - C_{1-20}alkoxykarbonyl;
  - S(O)$_{0-2}$-C_{1-20}alkyl;
  - S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-aryl;
  - S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heteroaryl;
  - S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heterocyklyl;
  - N(R_{310})$_2$;
  - NR_{310}-CO-O-C_{1-20}alkyl;
  - N_3;
  - oxo;
  - halogen;
  - NO_2;
  - OH; a
  - SH; nebo

R_{410} znamená



08.10.01

kde Y znamená -N- nebo -CR-;

R_{210} je vybrán ze skupiny zahrnující:

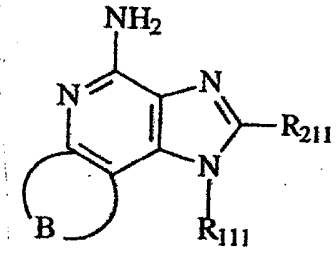
- vodík;
- C_{1-10}alkyl;
- C_{2-10}alkenyl;
- aryl;
- C_{1-10}alkyl-O-C_{1-10}alkyl;
- C_{1-10}alkyl-O-C_{2-10}alkenyl; a
- C_{1-10}alkyl nebo C_{2-10}alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
- OH;
- halogen;
- $N(R_{310})_2$;
- CO-$N(R_{310})_2$;
- CO-C_{1-10}alkyl;
- N_3;
- aryl;
- heteroaryl;
- heterocyklyl;
- CO-aryl; a
- CO-heteroaryl;

každý R_{310} je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík a C_{1-10}alkyl; a

každý R je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkoxy, halogen a trifluormethyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

08.10.01



XI

kde

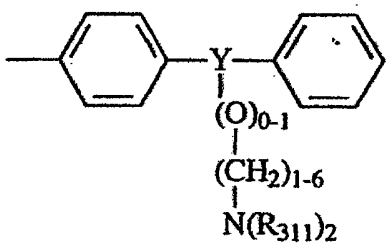
B znamená $-NR-C(R)_2-C(R)_2-C(R)_2-$; $-C(R)_2-NR-C(R)_2-C(R)_2-$; $-C(R)_2-C(R)_2-NR-C(R)_2-$ nebo $-C(R)_2-C(R)_2-C(R)_2-NR$;

R_{111} je vybrán ze skupiny zahrnující:

- vodík
- C_{1-20}alkyl nebo C_{2-20}alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
  - aryl;
  - heteroaryl;
  - heterocyklyl;
  - $-O-C_{1-20}$alkyl;
  - $-O-(C_{1-20}alkyl)_{0-1}$-aryl;
  - $-O-(C_{1-20}alkyl)_{0-1}$-heteroaryl;
  - $-O-(C_{1-20}alkyl)_{0-1}$-heterocyklyl;
  - C_{1-20}alkoxykarbonyl;
  - $S(O)_{0-2}-C_{1-20}$alkyl;
  - $S(O)_{0-2}-(C_{1-20}alkyl)_{0-1}$-aryl;
  - $S(O)_{0-2}-(C_{1-20}alkyl)_{0-1}$-heteroaryl;
  - $S(O)_{0-2}-(C_{1-20}alkyl)_{0-1}$-heterocyklyl;
  - $N(R_{311})_2$;
  - N_3;
  - oxo;
  - halogen;

08.10.01

- NO_2;
- OH; a
- SH; a
- C_{1-20}alkyl-NR_{311}-Q-X-R_{411} nebo C_{2-20}alkenyl-NR_{311}-Q-X-R_{411}, kde Q znamená -CO- nebo -SO_2-; X znamená vazbu, -O- nebo -NR_{311}- a R_{411} znamená aryl; heteroaryl; heterocyklyl; nebo -C_{1-20}alkyl nebo C_{2-20}alkenyl, který je který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
  - aryl;
  - heteroaryl;
  - heterocyklyl;
  - -O-C_{1-20}alkyl;
  - -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-aryl;
  - -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heteroaryl;
  - -O-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heterocyklyl;
  - C_{1-20}alkoxykarbonyl;
  - S(O)$_{0-2}$-C_{1-20}alkyl;
  - S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-aryl;
  - S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heteroaryl;
  - S(O)$_{0-2}$-(C_{1-20}alkyl)$_{0-1}$-heterocyklyl;
  - N(R_{311})$_2$;
  - NR_{311}-CO-O-C_{1-20}alkyl;
  - N_3;
  - oxo;
  - halogen;
  - NO_2;
  - OH; a
  - SH; nebo R_{411} znamená



08.10.01

kde Y znamená -N- nebo -CR-;

R_{211} je vybrán ze skupiny zahrnující:

- vodík;
- C_{1-10}alkyl;
- C_{2-10}alkenyl;
- aryl;
- C_{1-10}alkyl-O-C_{1-10}alkyl;
- C_{1-10}alkyl-O-C_{2-10}alkenyl; a
- C_{1-10}alkyl nebo C_{2-10}alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
  - OH;
  - halogen;
  - $N(R_{311})_2$;
  - CO-$N(R_{311})_2$;
  - CO-C_{1-10}alkyl;
  - N_3;
  - aryl;
  - heteroaryl;
  - heterocyklyl;
  - CO-aryl; a
  - CO-heteroaryl;

každý R_{311} je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík a C_{1-10}alkyl; a

každý R je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkoxy skupinu, halogen a trifluormethyl;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny uvedené výše jsou popsány v patentech a přihláškách zmíněných v části dosavadní stav techniky, které jsou zde uvedeny jako odkazy.

09.10.01

Substituenty R_{11}-R_{111} obvykle označují "1-substituenty". Výhodné 1-substituenty jsou alkyl obsahující jeden až šest atomů uhlíku a hydroxyalkyl obsahující jeden až šest atomů uhlíku. Lépe je 1-substituentem 2-methylpropyl nebo 2-hydroxy--2-methylpropyl.

Substituenty R_{21}-R_{211} obvykle označují "2-substituenty". Výhodné 2-substituenty jsou alkyl obsahující jeden až šest atomů uhlíku, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři atomy uhlíku, a hydroxyalkyl obsahující jeden až čtyři atomy uhlíku. Lépe je 2-substituentem vodík, methyl, butyl, propyl, hydroxymethyl, ethoxymethyl nebo methoxyethyl.

V případech, kdy n může být 0, 1 nebo 2, je n výhodně 0 nebo 1.

Výhodné IRM farmaceutické prostředky

Dávka IRM sloučeniny, která bude terapeuticky účinná ve specifické situaci, závisí na okolnostech jako je aktivita určité sloučeniny, způsob podání, složení prostředku a léčené onemocnění. Proto není vhodné určovat konkrétní dávky; odborníci v oboru budou schopni určit vhodné terapeuticky účinné dávky podle zde uvedeného návodu, informací týkajících se těchto sloučenin a běžným testováním. Termín "terapeuticky účinná dávka" označuje dávku sloučeniny dostatečnou pro indukci terapeutického efektu, jako je indukce cytokinů, antivirové a protinádorové aktivity.

Farmaceutický prostředek popsaný dále může být použit pro lokální aplikaci IRM. Mnoho z uvedených prostředků je zejména vhodných pro lokální aplikaci na povrch sliznic. V některých

09.10.01

provedeních může přípravek ovlivňovat farmakokinetiku IRM tak, že nižší koncentrace IRM způsobují podobné účinky jako vyšší koncentrace IRM v jiných prostředcích.

Obecně, farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu obsahuje IRM, mastnou kyselinu, konzervační systém a činidlo zvyšující viskozitu, jako je karbomer. IRM mohou být připraveny způsoby podle patentů uvedených v části dosavadní stav techniky, stejně jako podle US patentů č.: 4988815; 5367076; 5175296; 5395937; a 574190, jejichž objevy jsou zde zahrnuty jako odkazy. Pokud není uvedeno jinak, jsou všechna uvedená procenta procenty hmotnostními vzhledem k celkové hmotnosti prostředku.

Množství IMR přítomné ve farmaceutickém prostředku podle předkládaného vynálezu bude množství účinné pro léčbu daného onemocnění, pro prevenci recidivy onemocnění nebo pro podpoření imunity proti onemocnění. Množství IRM je výhodně přibližně 0,% až přibližně 9% hmotnostních vzhledem k celkové hmotnosti prostředku. Pro aplikace na sliznice výhodně množství IRM nepřesahuje přibližně 5% hmotnostních a nejlépe přibližně 0,1 až přibližně 3% hmotnostní.

Obvykle je farmaceutickým prostředkem podle předkládaného vynálezu emulze olej ve vodě. Olejová složka IRM obsahuje IRM a mastnou kyselinu. Mastná kyselina je v prostředku přítomna v množství dostatečném pro solubilizaci IRM. Toto množství je obvykle přibližně 2% až přibližně 45%, lépe přibližně 10% až přibližně 30% a nejlépe přibližně 15% až přibližně 18% vzhledem k celkové hmotnosti prostředku. Vhodné jsou mastné kyseliny, jako je kyselina isostearová. Alternativně může IRM solubilizována karboxylovou kyselinou s lineárním řetězcem obsahující šest až osm atomů uhlíku.

08.10.01

Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu může obsahovat také emulgační činidlo, jako je neiontový surfaktant. Mezi vhodné surfaktanty patří, například, polysorbat 60, sorbotanmonostearat, polyglycerol-4-oleat, polyoxyethylen(4)laurylether, atd. Pro některé prostředky jsou výhodné surfaktanty jako jsou poloxamery (například Pluronic F68 od BASF, Ludwigschafen, Germany) a sorbitantrioleat (například Span 85 od Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), samostatně nebo v kombinaci. Neiontový surfaktant je obvykle přítomen v množství od přibližně 0,5% do přibližně 10% vzhledem k celkové hmotnosti prostředku. Ve výhodným provedeních nepřesahuje obsah emulgačního činidla přibližně 5% celkové hmotnosti prostředku, lépe nepřesahuje 3,5% celkové hmotnosti prostředku.

Prostředek podle předkládaného vynálezu může také obsahovat činidlo zvyšující viskozitu, jako je karbomer, která výhodně má mukoadhesivní vlastnosti. Karbomer může být přítomen v množství od přibližně 0,1% do přibližně 8%, lépe od přibližně 0,5% do přibližně 4%, ještě lépe od přibližně 0,5% do přibližně 3% a nejlépe okolo přibližně 1% vzhledem k celkové hmotnosti prostředku. Vhodnými karbomery jsou polyakrylové kyseliny, jako je Carbopol 934P, Carbopol 971P, Carbopol 940 a Carbopol 974P od B.F.Goodrich. Výhodným karbomerem je Carbopol 974P.

V některých provedeních může prostředek obsahovat také chelatační činidlo. Chelatační činidlo způsobuje vznik chelátů kovů. Pokud jsou přítomny, mohou nechelatované ionty kovů potlačovat tvorbu gelu tím, že potlačují ionizaci, která usnadňuje tvorbu gelu v prostředku obsahujícím karbomer. Výhodným chelatačním činidlem je ethylendiamintetraacetat

09.10.01

sodný (EDTA) v koncentraci od přibližně 0,0001 do přibližně 0,5%, obvykle od přibližně 0,0005 do přibližně 0,1% vzhledem k celkové hmotnosti prostředku.

Konzervační činidla, jako je methylparaben, kyselina sorbová, propylenglykol atd., mohou být také přidány. V jednom výhodném provedení jsou obsaženy methylparaben a kyselina sorbová v koncentraci od přibližně 0,05% do přibližně 0,15%, vzhledem k celkové hmotnosti prostředku, a propylenglykol v koncentraci do přibližně 30%, lépe přibližně 5%. bylo zjištěno, že tato kombinace konzervačních činidel výhodně splňuje Preservation Effectiveness Test (PET), Evropský lékopis 1997, Test 5.1.3, Efficacy Antimicrobial Preservation - Topical Preparations - A Criteria. Toto činí prostředek vhodný pro použití ve vícedávkovém zásobníku bez nežádoucího ovlivnění stability prostředku. Methylparaben a kyselina sorbová mohu být před přidáním do prostředku solubilizovány v propylenglykolu.

Zbytek farmaceutického prostředku může obsahovat vodu pro získání prostředku, který může být odplaven ze sliznice normálními fyziologickými čistícími mechanismy.

Kromě mukoadhesivních vlastností zvyšuje karbomer také viskozitu prostředku tím, že vytváří stabilizující gel. pH, při kterémdochází ke tvorbě gelu, ovlivňuje mnoho faktorů, jako je velikost olejové fáze, obsah léku a množství použitého karbomeru. V některých prostředcích zvyšuj přítomnost iontů kovu a surfaktantů pH, při kterém vytváří karbomer gel. Tak bude za nepřítomnosti chelatačního činidla nebo za přítomnosti vyšší koncetrace karbomeru zvýšeno pH, při kterém karbomer vytváří gel. Proto může být pro usnadnění tvorby gelu nutné přidání organické nebo anorganické baze nebo jiné substance.

08.10.01

Mezi vhodné anorganické baze patří, například, KOH, NaOH atd. pH pro farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu je obvykle přibližně pH 3,0 až 7,0, lépe přibližně pH 4,0 až 6,0.

Aplikace na povrchy sliznic

Podle předkládaného vynálezu mohou být prostředky aplikovány lokálně, zejména na nezrohovatělé epitelové povrchy, jako jsou sliznice. Mezi sliznice patří sliznice tváře, dásní, nosu, průdušnice, bronchu, gastrointestinálního traktu, rekta, uretry, ureteru, pochvy, čípku děložního, dělohy atd. Podle koncentrace IRM, složení prostředku a typu sliznice bude terapeutický efekt IRM přítomen pouze na povrchové vrstvě sliznice nebo ve tkáních hlouběji pod povrchem.

V jednom provedení mohou být uvedené IRM aplikovány lokálně na vaginální nebo supravaginální region čípku děložního při léčbě dysplasií, jako je cervikální intraepitelové neoplasie. V některých provedeních jsou výše popsané prostředky zejména výhodné pro cervikální aplikaci IRM po dobu dostatečnou pro získání požadovaného terapeutického efektu bez nežádoucí systémové absorpce IRM.

Cervikální intraepitelová neoplasie (CIN)

V USA se každým rokem diagnostikuje přibližně 16000 nových případů invazivního karcinomu čípku děložního, i přes důkladný skríning žen na prediktivní buněčné změny. V USA je také přibližně 3000 úmrtí na karcinom čípku děložního a toto je obvykle důsledkem pozdní diagnostiky primárních nádorových lézí.

08.10.01

Papanicoulaouův test (Pap stěr) je skríningový test, který je přijímán od roku 1950 jako metoda pro detekci abnormálních buněk v čípku děložním, včetně zánětu a dysplasie, které jsou přítomny při karcinomu čípku děložního. Tento skríningový test se rozsáhle ujal v rozvinutých zemích a měl významný vliv na mortalitu spojenou s karcinomem čípku děložního. Abnormální Pap stěr vede k přísnému sledování progrese onemocnění s případnou terapeutickou intervencí spočívající v destrukci nebo excisi nádorové nebo prekancerosní tkáně.tyto excise jsou nákladné, nepříjemné a jsou spojené s recidivami v přibližně 2 až 23% a s ještě vyšším procentem pro pokročilejší léze. Po léčbě laserem se udává asi 10% recidiv.

Původně se předpokládalo, že etiologickým agens karcinomu čípku děložního je herpes virus. Významný přesun pozornosti z herpes viru na lidský papillomavirus (HPV) se udál ethdy, když byly prokázány cytopatické efekty HPV v experimentálních systémech, které byly velmi podobné efektům pozorovaným u člověka. Nové pokusné metody v nedávné minulosti umožnily charakterizaci celého spektra podtypů HPV, což vedlo k závěru, že vysoce rizikové HPV typy (například HPV 16, 18 a méně často 31, 33, 35, 45) jsou s velkou pravděpodobností výlučnými iniciačními faktory (tj. onkogenním agens) pro cervikální dysplasii a následné nádory. Mechanismus HPV transformace normálních buněk na dysplastické buňky je spojen s onkoproteiny kodovanými HPV (E6 a E7) z vysoce rizikových genotypů, které se váží na produkty buněčných tumor-supresorových genů p53 a Rb, což vede k poruchám kontrolních mechanismů buněčného cyklu, ve kterých hraje p53 a Rb důležitou roli. Dále, aplikace těchto molekulárních metod vedla k epidemiologickému pozorování, že HPV je izolován z přibližně 93% cervikálních nádorů, což dále posílilo obecně

08.10.01

přijímaný závěr, že infekce HPV je nejvýznamnějším iniciačním činidlem pro nádory čípku děložního.

Expozice HPV je běžná u sexuálně aktivních žen, ale nevede nutně k dysplasii nebo nádoru u většiny z těchto infikovaných žen. Infikované ženy, které mají persistující virovou DNA, mají přibližně 5-násobné riziko vzniku dysplasie ve srovnání s ženami, které eradikovaly virus. Význam buněčné imunitní (CMI) reakce na infekci HPV je ilustrován pozorováním, že protilátková imunitní reakce není účinná v eliminaci rozvinuté infekce, jak je prokázáno skutečností, že pacienti s invazivním karcinomem čípku děložního mají často vysoké koncentrace protilátek proti virovým E6 a E7 proteinům. Tato protilátková odpověď pravděpodobně odráží významnou stimulaci antigenem při rychlé progresi nádoru. Oproti nevýznamným účinkům humorální reakce se zdá být buněčná imunita (odpověď Th1-typu) účinná v kontrole progrese nádoru. Regrese intarepitelových lézí je doprovázena buněčným infiltrátem skládajícím se z CD4+ T-lymfocytů, CD8+-T.lymfocytů, NK buněk a makrofágů. Tento zánětlivý infiltrát je obvykle spojen s regresí nádoru, což je v protikladu s ženami, které si neudrží tuto zánětlivou reakci a u kterých dojde k progresi nádoru. Dále, pacienti s defektem buněčné imunity mají zvýšenou incidenci nádorů čípku děložního, zatímco pacienti s defektem produkce protilátek nemají vyšší riziko.

V jednom výhodném provedení vynález poskytuje použití lokální aplikace IRM pro neinvazivní léčbu onemocnění čípku děložního, včetně cervikální intraepitelové neoplasie (CIN).

Intravaginální aplikátory pro IRM

08.10.01

Pro dosažení terapeutického nebo profylaktického účinku při onemocnění čípku děložního je výhodná intravaginální aplikace zde popsaných IRM. IRM může být aplikována pomocí prostředku nebo aplikátoru, který zajišťuje kontakt IRM se sliznicí čípku děložního po dobu dostatečnou pro dosažení požadovaného terapeutického efektu.

V jednom provedení může být IRM připravena ve formě čípku a může být aplikována intravaginálně pomocí aplikátoru pro čípky. Vhodnými aplikátory pro čípky jsou známé trubicové aplikátory pro aplikaci léku do dutiny poševní.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být aplikovány pomocí válcového aplikátoru. Příklad vhodného válcového aplikátoru je uveden v US patentu č. 5282789, jehož objevy jsou zde uvedeny jako odkaz.

V jiném provedení může být IRM podána přímo na sliznici čípku děložního. V tomto provedení může být IRM lokálně aplikována na sliznici čípku děložního pomocí přímého cervikálního aplikátoru, jako je cervikální klobouček. Jeden příklad takového cervikálního kloboučku je uveden v US patentu č. 4858624, který je zde uveden jako odkaz. Vhodné IRM prostředky pro přímou aplikaci na sliznici čípku děložního jsou popsány výše a v příkladech provedení vynálezu. Obecně, IRM v prostředcích připravených podle jakéhokoliv z příkladů A-J mohou být aplikovány do konkávní oblasti cervikálního kloboučku, který se potom aplikuje přímo na čípek děložní. Výhodně je prostředek s IRM připraven tak, aby obsahoval činidlo zvyšující viskozitu, jako je karbomer, pro prodloužení doby setrvání IRM na čípku děložním.

06.10.01

Následující příklady jsou uvedeny pro další popis IRM prostředků a způsobů podle předkládaného vynálezu. Tyto příklady nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Hodnocení bezpečnosti, farmakokinetiky (PK) a farmakodynamiky (PD) 1-(2-methylpropyl)-1H--imidazo[4,5-c]chinolin-4aminu (imiquimodu) aplikovaného na čípek děložní

Způsoby

Jednalo se o jednodávkovou, randomizovanou, dvojitě slepou, placebem kontrolovanou studii eskalace dávky, která hodnotila pět dávek imiquimodu. 50, 100, 150, 200 a 250 mg imiquimodu ve formě krému se aplikovalo na čípek děložní na dobu 8 hodin. Složení krému obsahujícího imiquimod, který byl použit v této studii (prostředek A), je uvedeno v tabulce 1. Každá skupina se skládala z 8 jedinců (6 aktivních a 2 placebo) a dva jedinci byly léčeni úvodními dávkami a ostatní jedinci byly léčeni po přijatelné odpovědi u prvních dvou jedinců. Bezpečnost byla hodnocena podle nežádoucích účinků (NÚ), laboratorních testů a kolposkopicky s fotodokumentací čípku děložního před aplikací a 24 hodin po aplikaci, a v případě potřeby 48 hodin po aplikaci. Systémové působení bylo určeno měřením imiquimodu a jeho metabolitů během 48 hodin po aplikaci a PD odpověď byla určena analýzou séra na cytokiny: faktor nekrosy nádorů α (TNF-α), interferonu-α (IFN-α), agonisty receptoru pro interleukin-1 (IL-1RA), interleukinu-6 (IL-6), neopterinu (NPT) a 2'5'-oligoadenylatsynthasy (2'5'AS) během aplikace a ve vybraných časech během 48 hodin po aplikaci. Statistickými testy pro hodnocení AE a

demografických parametrů, laboratorních testů, vitálních příznaků a ECG byly Fisherův exaktní test, Wilcoxonův Rank-Sum a Kruskall Wallis testy, v příslušném pořadí. Změny cytokinů mezi oběma skupinami byly srovnávány pomocí Wilcoxonova Rank-Sum testu a změny od základních hodnot byly srovnávány pomocí Spearmanova Rank Correlation testu.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto 39 zdravých, chirurgicky sterilizovaných žen ve věku 18-50 let s +/- 25% ideální hmotností. Všechny ženy měly normální základní kolposkopické vyšetření a hraniční dyskariosu při histologickém vyšetření čípku. Nežádoucí účinky byly popsány u každé ze 39 žen a mírným zvýšením teploty jako nejčastějším příznakem (92%). Nebyly popsány rozdíly mezi skupinami z hlediska jedinců, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky častěji, ani v nežádoucích účincích, které by mohly souviset s lékem (vyskytly se dva vážné nežádoucí účinky, které souvisely s frakturou lokte a chirurgickou nápravou fraktury). byly pozorovány statisticky významné změny v některých laboratorních parametrech a pulsu, které nebyly považovány za klinicky významné. Nebyly pozorovány rozdíly v ECG nebo fyzikálním vyšetření. Pánevní a kolposkopické vyšetření ukázalo slabou reakci u 2 ze 6 pacientek, kterým byla aplikována dávka 250 mg, a jednalo se o menší vředy nebo vesikuly na čípku. tyto reakce odezněly během 48 hodin. Nebyly detekovány žádné kvantifikovatelné (méně než 5 ng/ml) sérové koncentrace imiquimodu. Významné změny od základních hodnot byly pozorovány pro FN a IL-6 ve skupině s aplikací 250 mg a v NPT, 2'5' AS a IL1RA ve skupině s aplikací 150, 200 a 250 mg.

08.10.01

Studie ukázala, že jediná dávka imiquimodu (až 250 mg) aplikovaná na šípek děložní po dobu 8 hodin u zdravých dobrovolníků je bezpečná a má minimální systémové působení. Aplikace dávek vyšších než 150 mg na čípek děložní zvyšuje systémové koncentrace některých cytokinů.

Tabulka 1

Složka	Prostředek A (% hmot./hmot.)
imiquimod	5,0
kyselina isostearová	25,0
benzylalkohol	2,0
cetylalkohol	2,2
stearylalkohol	3,1
bílá vazelina	3,0
polysorbat 60	3,4
sorbitanmonostearat	0,6
glycerin	2,0
methylparaben	0,2
propylparaben	0,02
voda	52,98
xanthanová klovatina	0,5
pH	5,1
viskozita (cps)	$0,33x10^5$

Příklad 2: Příprava farmaceutického prostředku B

Tento příklad popisuje nový prostředek pro vaginální aplikaci, který je stabilním prostředkem s vysokou viskozitou a který je dobře konzervován, aby splnil kriteria EP testu účinnosti konzervace (PET). Složení tohoto prostředku (% hmot./hmot) (prostředek B) je uvedeno v tabulce 2.

08.10.01

Imiquimod se rozpustil v kyselině isostearové se Span 85. Pluronic F68, EDTA, Carbopol 974P, propylenglykol, kyselina sorbová a methylparaben se rozpustily ve vodě. Po emulgaci za vzniku emulze olej ve vodě se přidal hydroxid sodný pro dosažení pH přibližně 5,2. Rozmezí pH pro tento prostředek může být 4,8 až 6,0.

Tabulka 2

Složka	Prostředek B (% hmot./hmot.)
imiquimod	5,0
kyselina isostearová	28,0
Pluronic F68	2,98
přečištěná voda	43,8
Carbopol 974P	1,7
EDTA sodná	0,05
propylenglykol	15
kyselina sorbová	0,15
methylparaben	0,15
Span 85	2,02
5N NaOH	1,17
pH	5,1
viskozita (cps)	$6,4x10^5$

Příklad 3: Příprava farmaceutických prostředků C-F

Farmaceutické prostředky C-F byly připraveny ze složek uvedených v tabulce 3. Způsob přípravy prostředků C-F byl stejný, jako způsob popsaný pro přípravu prostředku B v příkladu 2.

08.10.01

Tabulka 3

Složka	Prostředek C(%hm./hm.)	Prostředek D(%hm./hm.)	Prostředek E(%hm./hm.)	Prostředek F(%hm./hm.)
imiquimod	1,0	1,0	3,0	3,0
kyselina isostearová	5,6	28,0	16,8	28,0
Pluronic F68	1,79	1,79	1,79	1,79
přečištěná voda	69,05	48,30	56,25	46,75
Carbopol 974P	2,8	2,10	2,	1,80
EDTA sodná	0,05	0,05	0,05	0,05
PG*	15,0	15,0	15,0	15,0
kyselina sorbová	0,15	0,15	0,15	0,15
methylparaben	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
viskozita (cps)	$5,8x10^5$	$8,8x10^5$	$11,0x10^5$	$10,0x10^5$

* PG je propylenglykol

Příklad 4: Transport imiquimodu přes kůži holých myší z prostředků A a B,které oba obsahovaly 5% hmot./hmot. imiquimodu

Obr. 1 je graf výsledků testů průniku imiquimodu z prostředků A a B podle příkladů 1 a 2, které byly provedeny na kůži holých myší postupem podle US patentu č. 5238944, který je zde uveden jako odkaz.

Stručně, kůže byla odebrána ze samic holých myší stáří 5 až týdnů (od Charles River). Kůže se uchovávala na ledu do použití. Myší kůže se umístila na difusní kyvetu podle US patentu č. 5238944. Myší kůže se upevnila epidermální stranou nahoru mezi horní a dolní část kyvety a kyveta se spojila pomocí svorek.

Část kyvety pod myší kůží se zcela naplnila 0,1 N HCl akceptorovou kapalinou tak, že akceptorová kapalina byla v kontaktu s kůží. Akceptorová kapalina se mísila pomocí magnetické míchací tyčky a magnetické míchačky.

Přibližně 100 +/- 5 mg testovaného prostředku se aplikovalo na epidermální (horní) stranu kůže tak, aby byla pokryta pouze ta plocha kůže, která bude v kontaktu s akceptorovou kapalinou pro vložení kůže do difusní kyvety. Prostředky se aplikovaly na kůži před tím, než se akceptorová kapalina přidala do kyvety pod kůži.

Kyveta se potom umístila do komůrky s konstantní teplotou (31 ^{0}C). Pro udržení konstantní teploty využívala komůrka tepelný výměník spojený s lázní o konstantní teplotě, s vějířem pro cirkulaci vzduchu. Akceptorová kapalina se během pokusu mísila magnetickým míchadlem pro zajištění uniformity vzorku a pro redukci bariery pro difusi na dermální straně kůže. V daných intervalech (1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodin) se celý objem akceptorové kapaliny odstranil a ihned se nahradil čerstvou akceptorovou kapalinou. Získaná akceptorová kapalina se analyzovala na obsah imiquimodu pomocí konvenční chromatografie za vysokého tlaku následujícím způsobem:

Detektor: UV při 258 nm; Mobilní fáze: 25/75 acetonitril/voda obsahující 1% triethylamin, 0,2%

08.10.01

1-oktansulfonat s pH upraveným na 2,0 pomocí H_3PO_4;
Stacionární fáze: C8 Zorbax RX-C8 5 µ; průtok 2 ml/min;
doba zpracování: přibližně 10 minut.

Kumulativní množství penetrující sloučeniny se vneslo do grafu závislosti na času za zisku rovnovážného stavu.

Příklad : Transport imiquimodu přes kůži holých myší z prostředků C-F, které obsahovaly 1% hmot./hmot. a 3% hmot./hmot. imiquimodu s různými koncentracemi kyseliny isostearové (ISA)

Tabulka 4 uvádí koncentrace imiquimodu, koncentrace kyseliny isostearové, viskozitu, pH a rychlost průniku v rovnovážném stavu (µg/hod.) přes kůži holých myší pro prostředky C-F. Výsledky jsou graficky znázorněny na obr. 2. Postup použitý pro testování průniku kůži byl stejný, jako postup v příkladu 4.

Tabulka 4

Prostředek	Koncentrace IRM (%hmot./hmot.)	Koncentrace ISA (%hmot./hmot.)	Viskozita (x 10^{-5} cps)	rychlost při rovnovážném stavu (µg/hod.)
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

08.10.01

Příklad 6: Srovnání farmakokinetik imiquimodu u krys po jednorázové vaginální aplikaci prostředku A a prostředku B

Závislost sérové koncentrace imiquimodu na čase byla srovnávána u ovarektizovaných krys po jedné intravaginální aplikaci prostředku A nebo prostředku B. Dva prostředky obsahující 5% hmot./hmot. imiquimodu byly podány pro dosažení dávky 35 mg/kg. Po aplikaci byl krysám nasazen límec pro zabránění odstraňování prostředku olizováním. Po přibližně 6 hodinách se vagína vypláchla a límec se odstranil. Vzorky krve se odebraly před aplikací a 0,5, 1, 2, 3, 4 a 24 hodin po aplikaci. Z důvodu vyšší viskozity prostředku B bylo jeho intravaginální podání krysám výrazně snazší a retence prostředku B byla lepší než retence prostředku A.

Sérum bylo analyzováno HPLC na koncentraci imiquimodu. Průměrné sérové koncentrace imiquimodu v závislosti na čase jsou uvedeny na obr. 3. Doba do dosažení maximálních sérových koncentrací imiquimodu (T_{max}) byla podobná (1 hodina) pro oba prostředky. Nicméně, maximální koncentrace imiquimodu (C_{max}) pro prostředek B byla přibližně 1,6 -krát vyšší než pro prostředek A a příslušná plocha pod křivkou versus čas (AUC) byla 3,3-krát vyšší (obr. 4). Podle těchto dat byla rychlost a rozsah absorpce imiquimodu lepší pro prostředek B než pro prostředek A.

Příklad 7: Příprava farmaceutického prostředku G

Procentuální podíl (hmot./hmot.) složek pro prostředek G je uveden v tabulce 5.

08.10.01

Olejová fáze se připravila následujícím způsobem. Imiquimod (20,0 g) se pomalu přidá k mísené kyselině isostearové (3000 g). Směs se mísí a zahřívá, podle potřeby, až na teplotu 55 °C pro usnadnění rozpouštění imiquimodu. Po dokončení rozpouštění se zahřívání ukončí. Přidá se sorbitan trioleat (200 g) a směs se důkladně promísí. Za mísení se pomalu přidá Carbomer 974. Mísení pokračuje do té doby, než je karbomer uniformně dispergován v olejové fázi. Olejová fáze se potom nechá vychladnout na teplotu nižší než 30 °C.

Vodná fáze se připravila následujícím způsobem. Kyselina sorbová (30,0 g) a methylparaben (40,0 g) se přidá za mísení do propylenglykolu (1000 g). Vzniklá směs se mísí a opatrně se zahřívá (<45 °C) do dosažení rozpuštění. Zdroj tepla se odstraní. Polaxamer 188 (500 g) se přidá do roztoku. Získaná směs se mísí do té doby, než je polaxamer vlhký. Získaná kaše se potom přidá do roztoku edetatu sodného (10,0 g) v přečištěné vodě (13950 g). Získaná směs se mísí do zisku čirého roztoku.

Roztok hydroxidu sodného se získá rozpuštěním pelet hydroxidu sodného (50 g) v přečištěné vodě (1000 g).

Olejová fáze se přidá do vodné fáze a potom se přidá roztok hydroxidu sodného. Získaná směs se mísí po dobu minimálně 30 minut do té doby, než se získá lesklý a světlý krém. Určí se pH a upraví se, pokud je to vhodné, na 5,6-5,8 pomocí roztoku hydroxidu sodného.

Příklad 8: Příprava farmaceutických prostředků H-J

Farmaceutické prostředky H-J byly připraveny způsobem podle příkladu 7. Procentuální podíl (% hmot./hmot.) složek v prostředcích je uveden v tabulce 5.

Tabulka 5:

Složka	G (% hmot/hmot)	H (% hmot/hmot)	I (% hmot/hmot)	J (% hmot/hmot)
Kyselina isostearová (874)	15,00	15,00	15,00	18,00
Imiquimod	0,10	0,50	1,50	3,00
Sorbitan-trioleat	1,00	1,00	1,00	1,00
Propylen-glykol	5,00	5,00	5,00	5,00
Kyselina sorbová	0,15	0,15	0,15	0,15
Methyl-paraben	0,20	0,20	0,20	0,20
Přečištěná voda	75,00	74,60	73,60	69,10
EDTA-Na	0,05	0,05	0,05	0,05
Polaxamer 188	2,50	2,50	2,50	2,50
Carbomer 974	1,00	1,00	1,00	1,00
Hydroxid sodný	qs	qs	qs	qs
Celkem % hmot./hmot.	100	100	100	100

08.10.01

Z popisu uvedeného výše je tedy jasné, že imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7--fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy a 1,2-přemostěné imidazochinolinové aminy podle předkládaného vynálezu mohou být výhodné při léčbě onemocnění sliznic, včetně cervikálních dysplasií. Dále, popsané farmaceutické prostředky mohou být výhodné pro lokální aplikaci IRM na sliznice.

Z výše uvedeného popisu a příkladů je jasné, že mohou být provedeny modifikace a variace prostředků a způsobů podle předkládaného vynálezu, které se neodchylují od rozsahu a duchu vynálezu. Všechny modifikace a variace tedy spadají do rozsahu předkládaných patentových nároků.

54 43 08.10.01
PV 2001-2446

Patentové nároky

1. Použití IRM pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčbu cervikální dysplasie, kde uvedený prostředek dále obsahuje:
   - mastnou kyselinu;
   - konzervační systém; a
   - karbomer.

2. Použití podle nároku 1, kde konzervační systém obsahuje propylenglykol.

3. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:
   - imunomodulační sloučeninu vybranou ze skupiny zahrnující imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7-fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy, 1,2-přemostěné imidazochinolinové aminy, thiazolo- a oxazolo-chinolinaminy a pyridinaminy, imidazonaftyridinové a tetrahydroimidazonaftyridinové aminy;
   - mastnou kyselinu;
   - konzervační systém; a
   - karbomer.

4. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje surfaktant.

5. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že konzervační systém obsahuje propylenglykol.

6. Prostředek podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že konzervační systém dále obsahuje methylparaben.

7. Prostředek podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že IRM obsahuje thiazolochinolinamin.

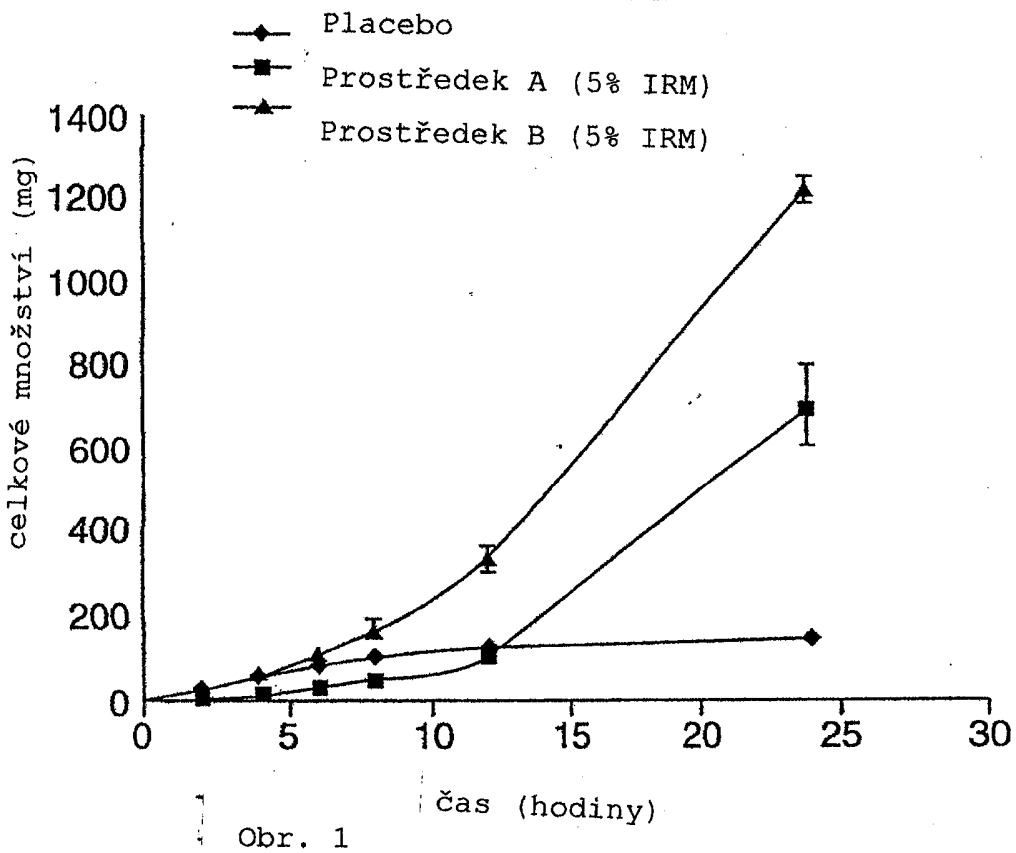
8. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

- imunomodulační sloučeninu (IRM) vybranou ze skupiny zahrnující imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7-fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy, 1,2-přemostěné imidazochinolinové aminy, thiazolo- a oxazolo- chinolinaminy a pyridinaminy, imidazonaftyridinové a tetrahydroimidazonaftyridinové aminy;
- mastnou kyselinu; a
- konzervační systém obsahující propylenglykol.

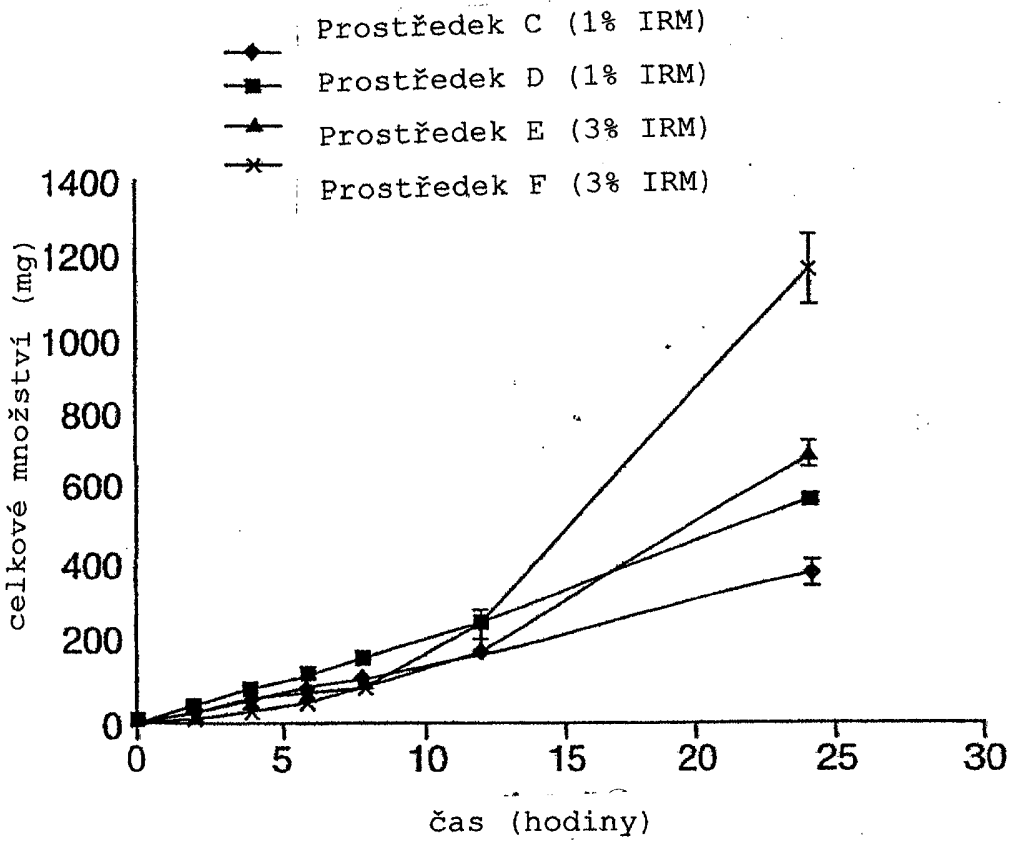
9. Prostředek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že propylenglykol je přítomen v množství 5% až 30%.

10. Prostředek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že IRM je imiquimod.

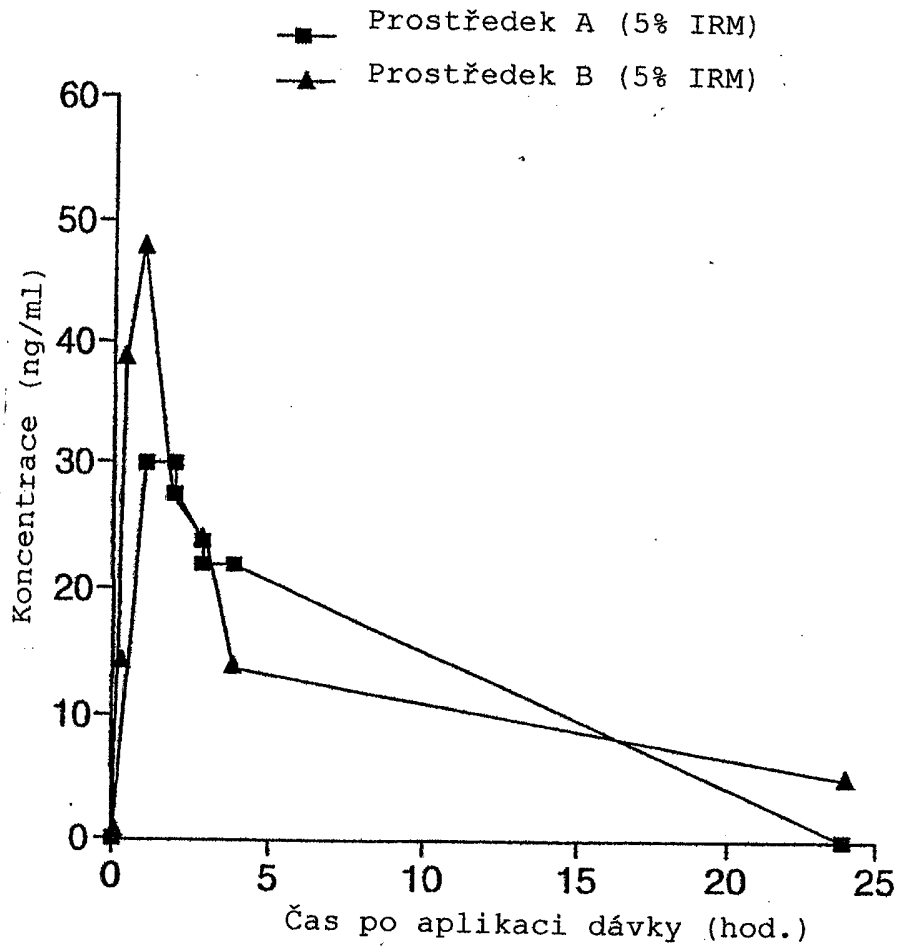
08.10.01
PV 2001-2446



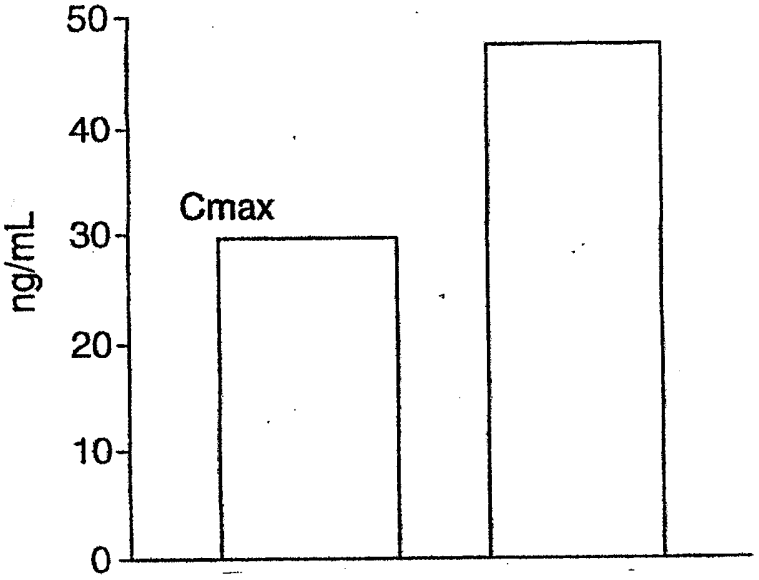
Obr. 1



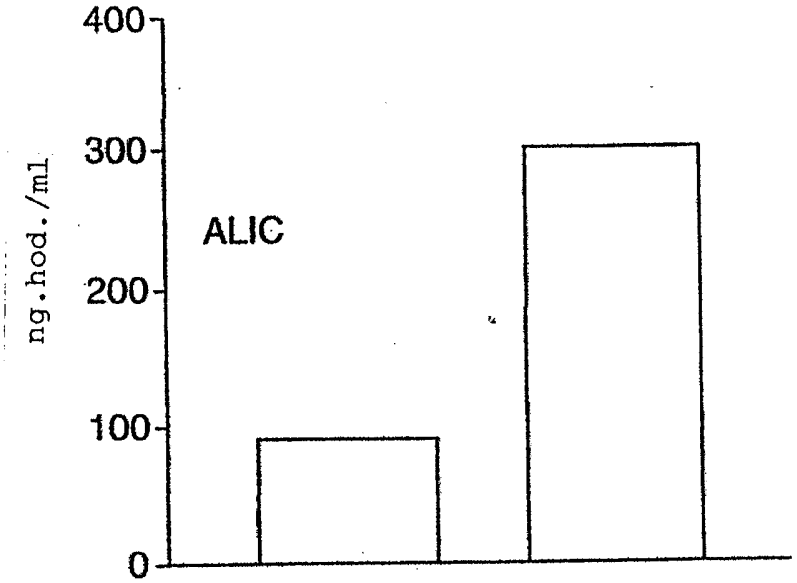
Obr. 2


Prostředek A (5% IRM)
Prostředek B (5% IRM)
Koncentrace (ng/ml)
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
Čas po aplikaci dávky (hod.)

Obr. 3


50
40
30
20
10
0
ng/mL
Cmax
Prostředek A
Prostředek B

Obr. 4A


400
300
200
100
0
ng.hod./ml
ALIC
Prostředek A
Prostředek B

Obr. 4B