

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.06.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.06.2000 29.09.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/213420 2000/676339**
(33) Země priority: **US US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**
(Věstník č. 6/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/US01/19979**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/097795**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 4175

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 M 37/00

A 61 K 31/47

A 61 P 15/00

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

(72) Původce:
Hedenstrom John C., Saint Paul, MN, US;
Jozwiakowski Michael J., Stillwater, MN, US;
Martinez Mark, Albany, CA, US;
Phares Kenneth R., Chapel Hill, NC, US;
Trofatter Kenneth F. Jr., Minnetonka, MN, US;

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
Systémy a způsoby pro léčbu slizničního povrchu

(57) Anotace:
Systém pro léčbu onemocnění sdruženého se slizničním povrchem, systém obsahující sloučeninu modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, oxazolochinolinových aminů, thiazolochinolinových aminů, 6,7-fúzaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, imidazonaftiridinových aminů, oxazolochinolinových aminů, thiazolochinolinových aminů, 1,2-můstkem spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, a aplikační zařízení pro aplikaci IRM sloučeniny na povrch sliznice. Tento systém IRM sloučeniny a aplikátoru může být použit k léčbě stavů sdružených se slizničními povrchy, jako jsou například dysplázie a intraepiteliální neoplázie hrdla děložního.

Systémy a způsoby pro léčbu slizničního povrchu

Tato přihláška je částečným pokračováním spoluprobíhající přihlášky č. 09/676339 zaregistrované 29. září 2000, který je pokračováním přihlášky č. 09/479578 zaregistrované 7. ledna 2000 (nyní US Patent č. 6245776), který nárokuje prioritu k přihlášce č. 60/115253 zaregistrované 8. ledna 1999. Tato přihláška také nárokuje prospěšnost priority prozatímní přihlášky č. 60/213420 zaregistrované 22. června 2000. Uvedení každé z výše zmíněných přihlášek je navíc zde začleněno jako reference.

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká systémů a způsobů léčby onemocnění sdruženého se slizničním povrchem, jako je například vaginální část hrdla děložního. Systémy a způsoby mohou zahrnovat použití sloučeniny modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, imidazonaftyridinových aminů, oxazolochinolinových aminů, thiazolochinolinových aminů, 1,2 můstkem spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí. V jedné volitelné formě vynález poskytuje systémy a způsoby obzvláště výhodné pro topické podání na hrdlo děložní pro léčbu onemocnění hrdla děložního, jako je například dysplázie hrdla děložního zahrnující dysplázii sdruženou s lidským papilomavirem (HPV).

Předkládaný vynález je také namířen na zajištění transportu léků a způsobů použití. Některé aspekty vynálezu jsou namířeny na transport farmakologické látky do vybraného umístění s minimálním transportem do oblastí obklopujících vybrané umístění. V některých volitelných formách je vynález obzvláště

výhodný pro topické podání farmakologické látky na hrdlo děložní.

Dosavadní stav techniky

Bylo prokázáno, že mnoho imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, 1,2 můstkem spojených imidazochinolinových aminů, thiazolo a oxazolo- chinolaminů a pyridinaminů, imidazonaftyridinových a tetrahydroimidazonaftyridinových aminových sloučenin má silnou imunostimulační, antivirovou a protinádorovou (včetně účinků proti rakovině) aktivitu, a také bylo prokázáno, že jsou užitečné jako adjuvantní látky ve vakcínách ke zvýšení protektivní odpovědi imunitního systému vůči vakcínám. Tyto sloučeniny jsou proto někdy kolektivně nazývány "IRM" (modifikující imunitní odpověď) sloučeniny podle vynálezu. IRM sloučenina může být vybrána ze skupiny obsahující imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7 fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy, imidazonaftyridinové aminy, oxazolochinolinové aminy, thiazolochinolinové aminy, 1,2 můstkem spojené imidazochinolinové aminy a jejich farmaceuticky přijatelné soli. Způsoby přípravy takových IRM sloučenin a farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny jsou uvedeny například v patentech US Patent č. 4689338, 5389640, 5268376, 4929624, 5266575, 5352784, 5494916, 5482936, 5346905, 5395937, 5238944, 5525612, 5175296, 5693811, 5741908, 5939090, 6110929, 4988815, 5376076 a PCT publikacích WO 99/29693, WO 00/76505, WO 00/76518 a WO 00/76519. Celý obsah každého z těchto patentů a patentových přihlášek je zde začleněn jako reference.

Imunostimulační, antivirové a protinádorové aktivity těchto sloučenin byly detailně diskutovány a byla identifikována

určitá specifická onemocnění jako vnímavá k této léčbě. Tato onemocnění zahrnují karcinom z bazálních buněk, ekzém, esenciální trombocytopenii, hepatitis B, roztroušenou sklerózu, neoplastická onemocnění, psoriázu, revmatoidní artritidu, herpes simplex 1. typu, herpes simplex 2. typu a bradavice. Jedna z těchto IRM sloučenin, známá jako imiquimod, byla uvedena na trh v topickém přípravku pod názvem AldaraTM pro léčbu anogenitálních bradavic sdružených s lidským papilomavirem.

Je míněno, že mechanismus antivirové a protinádorové aktivity těchto IRM sloučenin je způsoben z významné části zvýšením imunitní odpovědi v důsledku indukce různých důležitých cytokinů (např. interferonu, interleukinů, tumor nekrotizujícího faktoru, atd.). Bylo prokázáno, že tyto sloučeniny stimulují rychlé uvolňování cytokinů derivovaných z monocytů/makrofágů, a že jsou také schopné stimulovat B lymfocyty k sekreci protilátek, které hrají důležitou roli v antivirových a protinádorových aktivitách těchto IRM sloučenin. Jednou z převládajících imunostimulačních odpovědí k těmto sloučeninám je indukce tvorby interferonu α (IFN), o kterém se domnívá, že je velmi důležitý v pozorovaných akutních antivirových a protinádorových aktivitách. Navíc zvýšení exprese cytokinů, jako jsou například tumor nekrotizující faktor (TNF), IL-1 a IL-6, má také potenciálně prospěšné aktivity a věří se, že se spolupodílejí na antivirových a protinádorových vlastnostech těchto sloučenin.

Ačkoli některé z prospěšných účinků IRM jsou známy, může být schopnosti poskytnout terapeutický prospěch cestou topického podání IRM pro léčbu konkrétního onemocnění v konkrétní lokalizaci zabráněno v důsledku iritace tkáně, odplavení přípravku, špatné prostupnosti a nežádoucímu transportu do systémové cirkulace topicky podané sloučeniny. Z tohoto důvodu

existuje potřeba nových způsobů, přípravků a systémů k poskytnutí největšího terapeutického prospěchu z této třídy sloučenin.

Topické podání farmakologické látky na povrch tkáně může poskytnout lokalizovaný terapeutický prospěch bez souběžných systémových účinků. Avšak topické podání je často obtížné nebo nemožné v důsledku anatomické lokalizace tkáně. V některých případech může být aplikace látky do celkové anatomické oblasti, která zahrnuje nebo obklopuje cílovou tkáň, alternativou přímé topické aplikace. Pokud má ale látka iritační vlastnosti, nese s sebou tato alternativa možnost iritace tkání obklopujících cílovou tkáň. Navíc pokud je látka neiritující, vyžaduje regionální aplikace typicky větší objem nebo koncentraci látky k dosažení terapeutického výsledku ekvivalentního k výsledku dosaženého přímou aplikací na cílovou tkáň.

Hrdlo děložní je jedním příkladem cílové tkáně, na kterou je obtížné aplikovat topickou látku. Ve vztahu k postavení vstojе je hrdlo děložní umístěno v nejvyšší části vaginální dutiny. Avšak zatímco je hrdlo děložní lokalizováno v nejvyšší části vaginální dutiny, věk, stádium estrálního cyklu, těhotenství a další faktory způsobují variabilitu v umístění hrdla děložního u různých žen i u stejné ženy v různých stádiích života.

Určitá onemocnění hrdla děložního mohou být s výhodou léčena topickým podáním farmakologické látky. Cervikální dysplázie je příklad patologického onemocnění, které může být účinně léčeno přímým transportem léku na povrch hrdla děložního, kde jsou typicky nacházeny abnormální buňky. Naneštěstí v současnosti nejběžnější aplikátory pro vaginální transport léku jsou neadekvátní pro aplikaci léku na povrch hrdla děložního. A protože dysplázie hrdla děložního může vést k rakovině hrdla

děložního, není aplikátor, který není optimální, přijatelnou volbou.

V současnosti nejdostupnější vaginální aplikátory jsou určeny obecně pro aplikaci do vaginální dutiny a ne pro přímou aplikaci na hrdlo děložní. Obecně délka a konfigurace aplikátorů jsou nedostatečné k zajištění transportu látky do nejvyšší části vaginální dutiny. Transport střední a spodní části vagíny nezajišťuje, že látka dosáhne tkáně hrdla děložního v horní části vagíny. Navíc výjimkou určitých orientací těla má gravitace tendenci odvádět látku od hrdla děložního. Normální výtok a odtok tekutin, menstruálních i nemenstruálních, také odvádí látky od hrdla děložního. Tedy jakýkoli aplikátor, který není schopný opakovaného transportu příslušného množství látky do nejvyššího konce vaginální dutiny sebou nese riziko suboptimální léčby.

Překonání nepřesnosti současných vaginálních aplikátorů používaných pro transport látky k hrdlu děložnímu pomocí transportu nadměrného objemu nebo koncentrace léku může být nepříjemné pro riziko nežádoucích účinků vůči okolním tkáním. Avšak transport snížených objemů nebo koncentrací k vyloučení iritace okolní tkáně vede k riziku vážných následků neúčinné léčby.

Proto existuje pokračující potřeba zlepšených systémů transportu a způsobů topické aplikace farmakologické látky.

Popis vynálezu

Jeden aspekt vynálezu zahrnuje systém léčby onemocnění sdruženého se slizničním povrchem. Systém obsahuje sloučeninu modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, 1,2 můstkem

spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Systém také obsahuje aplikační zařízení pro aplikaci IRM sloučeniny na slizniční povrch.

Další aspekt vynálezu zahrnuje systém léčby onemocnění sdruženého se slizničním povrchem. Systém obsahuje sloučeninu modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, imidazonaftyridinových aminů, oxazolochinolinových aminů, thiazolochinolinových aminů, 1,2 můstkem spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Systém také obsahuje aplikační zařízení pro aplikaci IRM sloučeniny na slizniční povrch.

IRM sloučeninou může být například 1-(2-metylpropyl) -1H-imidazo [4,5-c] -chinolin -4- amin, nebo 4-amino - α,α - dimetyl -2- etoxymetyl -1H- imidazo [4,5-c] -chinolin -1- etanol, nebo 2-propyl [1,3]] thiazolo [4,5-c] -chinolin -4- amin.

Systém může být použit pro léčbu onemocnění sdruženého se slizničním povrchem na hrdlu děložním, volitelně na vaginální části hrdla děložního. Exemplární onemocnění sdružená se slizničním povrchem zahrnují dysplázii hrdla děložního a intraepiteliální neoplázii hrdla děložního.

V exemplární formě může aplikátorové zařízení zahrnovat dutou trubičku a píst posunovatelný trubičkou.

Ještě další aspekt vynálezu zahrnuje způsob léčby onemocnění sdruženého se slizničním povrchem. Způsob zahrnuje poskytnutí látky modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů,

imidazonaftyridinových aminů, oxazolochinolinových aminů, thiazolochinolinových aminů, 1,2 můstkem spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Způsob také zahrnuje poskytnutí aplikačního zařízení pro aplikaci IRM sloučeniny na slizniční povrch. Navíc způsob dále zahrnuje aplikaci IRM sloučeniny na slizniční povrch aplikačním zařízením.

Způsob může zahrnovat vložení aplikačního zařízení do vagíny, umístění distálního konce aplikačního zařízení k vaginální části hrdla děložního a aplikaci IRM sloučeniny k vaginální části hrdla děložního.

Alespoň některé z forem vynálezu zde uvedených poskytují systémy aplikace léku a způsoby vhodné pro topické podání látky k cílové tkáni. Systémy a způsoby mohou být výhodné pro intravaginální transport farmakologického přípravku. Například některé formy poskytují účinnou topickou aplikaci farmakologické látky pro léčbu nebo prevenci onemocnění zahrnujících například dysplázii hrdla děložního.

Další aspekty budou vyloženy částečně v popisu, který následuje, a částečně budou zřejmé z popisu, nebo mohou být poznány prováděním vynálezu. Bude oceněno, že v několika cele specifikovaných lokalizacích bude poskytnuto vedení prostřednictvím seznamu Příkladů provedení vynálezu. V každém případě uváděný seznam slouží pouze jako reprezentativní skupina; není zamýšlen jako seznam výhradní.

Mělo by být rozuměno, že předcházející obecný popis i následující detailní popis jsou pouze exemplární a vysvětlující a nejsou omezující.

Doprovázející vyobrazení, která jsou začleněna a tvoří část této specifikace, ilustrují několik forem vynálezu a spolu s popisem slouží k vysvětlení principů vynálezu.

Stručný popis obrázků

Obr. 1A pohled shora na léčebný systém zahrnující aplikační zařízení a spolu zabalenou nádobku IRM sloučeninu;

Obr. 1B pohled shora na léčebný systém s několika předem naplněnými zásobníky s IRM sloučeninou;

Obr. 2 je schematický perspektivní pohled na složky zařízení pro intravaginální transport;

Obr. 3 je pohled na proximální konec exemplárního zařízení pro intravaginální transport;

Obr. 4 je podélný průřezový pohled na exemplární zařízení pro intravaginální transport braný skrz linii 4-4 se stlačovacím prvkem vtaženým proximálně;

Obr. 5 je podélný průřezový pohled na exemplární zařízení pro intravaginální transport braný skrz linii 4-4 se stlačovacím prvkem posunutým distálně;

Obr. 6 je detailní pohled na proximální konec zařízení pro intravaginální transport ilustrované na Obr. 5;

Obr. 7 je detailní pohled na distální konec zařízení pro intravaginální transport ilustrované na Obr. 5;

Obr. 8 je schematický perspektivní pohled na složky volitelně alternativní formy zařízení pro intravaginální transport podle vynálezu;

Obr. 9 je podélný průřezový pohled na zařízení pro intravaginální transport z Obr. 8 se stlačovacím prvkem vtaženým proximálně;

Obr. 10 je podélný průřezový pohled na zařízení pro intravaginální transport z Obr. 8 se stlačovacím prvkem posunutým distálně;

Obr. 11 je detailní pohled na distální konec zařízení pro intravaginální transport ilustrované na Obr. 10;

Obr. 12 je detailní pohled na proximální konec zařízení pro intravaginální transport ilustrované na Obr. 10;

Obr. 13 je perspektivní pohled na alternativní proximální konec pro zařízení pro intravaginální transport;

Obr. 14 je perspektivní pohled na další alternativní proximální konec pro zařízení pro intravaginální transport;

Obr. 15 je longitudinální průřezový pohled na exemplární zařízení pro intravaginální transport předplněné přípravkem;

Obr. 16 je graf srovnávající transport imiquimodu kůži myši zbavenou srsti u třech farmaceutických přípravků obsahujících 5% imiquimodu;

Obr. 17 je graf srovnávající transport imiquimodu kůži myši zbavené srsti u čtyřech farmaceutických přípravků obsahujících různé koncentrace imiquimodu a izostearové kyseliny;

Obr. 18 je graf srovnávající průměrnou koncentraci imiquimodu v séru potkanů po jedné intravaginální dávce Přípravku A nebo Přípravku B; a

Obr. 19A a 19B poskytují sloupcové grafy farmakokinetického srovnání imiquimodu u potkanů po vaginálním dávkování Přípravku A nebo Přípravku B.

Popis forem vynálezu

Nyní bude učiněn podrobný odkaz na některé exemplární formy vynálezu, jejichž příklady jsou ilustrovány v doprovodných vyobrazeních. Kdekoli je to možné, jsou použity v obrázcích stejné vztahové značky, aby odkazovaly na stejné nebo podobné části.

Předkládaný vynález může být částečně namířen na aplikátory léku a způsoby transportu farmakologické látky do vybraného umístění. V některých volitelných formách mohou být zásobníky obzvláště vhodné pro intravaginální transport farmakologické látky. Ve volitelných formách vynálezu mohou uváděné zásobníky zajišťovat topickou aplikaci farmakologické látky do intravaginální lokalizace, jako je například hrdlo děložní, pro léčbu onemocnění zahrnujících například cervikální dysplázii. Zásobníky mohou být obecně použity k transportu farmakologické látky v nezbytném opakování a množství k získání požadovaného léčebného výsledku.

Celou specifikací může být poskytnuto vedení prostřednictvím seznamů Příkladů provedení vynálezu. V každém případě uváděný seznam slouží pouze jako reprezentativní skupina. Není míněn však jako seznam výhradní.

Jak je zde používáno, zahrnuje termín "farmakologická látka" jakoukoli látku nebo kombinaci látek, které mohou být použity

k diagnostice, léčbě, zmírnění, prevenci nebo jinému ošetření onemocnění pacienta. Termín "onemocnění" se týká jakéhokoli infekčního, neinfekčního, patologického, fyziologického, biochemického nebo jiného stavu pacienta, který může být léčen podle vynálezu. V celé specifikaci, ledaže je uvedeno jinak, jsou termíny "proximální" a "distální" relativní termíny. Termín "proximální" se týká umístění nejblíže uživateli (například ruka uživatele, která zachází se zásobníkem) a termín "distální" se týká umístění nejdále od uživatele. V typické formě vynálezu bude tedy proximální konec transportního zařízení nejblíže k, nebo uchopeno rukou uživatele a distální konec instrumentu bude umístěno nejblíže místu tkáně, na které bude látka aplikována.

Jak je zde používáno, znamená "onemocnění sdružené se sliznicí" zánětlivé, infekční, neoplastické nebo další onemocnění, které postihuje slizniční povrch, nebo které je dostatečně v blízkosti slizničního povrchu, aby mohlo být ovlivněno terapeutickou nebo profylaktickou látkou aplikovanou topicky na slizniční povrch.

Ledaže je uvedeno jinak, jsou termín "léčit" a jeho odvozeniny jako "léčba", "léčení", atd. zde používány genericky, aby indikovaly podávání farmakologické látky z jakéhokoli důvodu pacientovi, a nejsou zamýšleny k rozlišení preventivního, terapeutického, diagnostického, paliativního nebo jiného postupu. Termín "terapeuticky účinné množství" znamená množství látky podávané k zajištění požadovaného terapeutického účinku, jako je například indukce cytokinů, antivirová nebo protinádorová aktivita. "Terapeuticky účinné množství" zahrnuje jednu dávku látky používané v průběhu léčby po časové období umožňující dosažení požadovaného terapeutického účinku.

Některé volitelné formy zařízení a způsoby vynálezu mohou být výhodné pro transport látky k hrdlu děložnímu skrz vagínu k léčbě (tj. prevenci, diagnóze, zmírnění, atd.) onemocnění hrdla děložního. V určitých volitelných formách vynálezu mohou být zásobníky podle vynálezu obzvláště výhodné pro transport látky modifikující imunitní odpověď (IRM) k hrdlu děložnímu pro léčbu jeho onemocnění. Příklady látek modifikujících imunitní odpověď, které jsou vhodné pro vynález, zahrnují látky uvedené například v patentech US Patent č. 4689338, 5389640, 5268376, 4929624, 5266575, 5352784, 5494916, 5482936, 5346905, 5395937, 5238944, 5525612, 5175296, 5693811, 5741908, 5939090, 6110929, 4988815, 5376076 a PCT publikacích WO 99/29693, WO 00/76505, WO 00/76518 a WO 00/76519. Celý obsah každého z těchto patentů a patentových přihlášek je zde začleněn jako reference. Některé volitelné IRM sloučeniny vhodné pro vynález zahrnují 1-(2-metylpropyl) -1H- imidazo [4,5-c] -chinolin -4- amin (imiquimod) a sloučeniny a přípravky, jak jsou uvedeny ve spoluprobíhající přihlášce US sériové č. 09/479578 a PCT publikaci WO 00/06577. Celý obsah každého z těchto patentů a patentových přihlášek je zde začleněn jako reference.

Obecně zahrnuje termín "uživatel" uváděných zásobníků (také zde odkazovaných jako aplikátory) poskytovatele zdravotní péče, kteří aplikují látku pacientovi, nebo pacienti samotní, kteří si aplikují látku sami sobě.

V některých volitelných formách vynálezu mohou zásobníky zajišťovat přesný transport předem určeného množství farmakologické látky do vybrané lokalizace se sníženou pravděpodobností nechtěného transportu do okolních tkání. Předem určené množství je typicky terapeuticky účinné množství pro jednu dávku. Přesná aplikace látky do vybrané lokalizace může s výhodou snížit množství látky nezbytné k dosažení

terapeutického výsledku při minimalizaci možnosti iritace přilehlých tkání k vybranému místu aplikace.

V případě intravaginálních aplikací může zásobník snížit nežádoucí vedlejší účinky způsobené látkou. Například pokud je transport látky vyžadován pouze k hrdlu děložnímu, jako je tomu například v případě onemocnění hrdla děložního, může transport látky do jiných lokalizací, než je horní část vaginální dutiny, nechtěně exponovat spodní část vaginální dutiny a další obklopující tkáně lýtce. Toto nejen exponuje nezacílené tkáně lýtce, ale také může dojít k potenciální iritaci tkáně látkou nebo dalšími složkami ve farmakologickém přípravku.

Intravaginální zásobníky mohou volitelně poskytovat přesný transport objemu látky (nebo jeho přípravku), který je menší, než jsou objemy typicky používané pro podávání jiných intravaginálních léků. V některých volitelných formách vynálezu mohou intravaginální zásobníky zajišťovat transport okolo 0,01-10 ml, v jiných volitelných formách okolo 0,5 až 4 ml a typicky okolo 1,0 ml.

Zásobníky mohou být předplněny terapeuticky účinným množstvím konkrétní látky nebo naplněny uživatelem v čase podání. V druhé situaci mohou být zásobníky konfigurovány, aby získaly látku z jejího zdroje (například hliníkové tuby, plastické tuby, atd.), který může být upevněn k zásobníku pro naplnění. Některé volitelné zásobníky mohou typicky zajišťovat fixní maximální objem látky. Alternativně, nebo navíc, mohou mít zásobníky vztupné značení pro plnění množstvím menším, než je maximální objem zásobníku.

Ve volitelné formě může být poskytnut předem naplněný zásobník, aby se eliminovala možnost plnění transportního

zařízení nesprávným množstvím látky. V jedné volitelné formě mohou být zásobníky předem naplněny přípravkem obsahujícím množství sloučeniny modifikující imunitní odpověď (IRM) pro léčbu jednou dávkou. Zásobník, ať předplněný nebo ne, může být zabalen do vnějšího obalu, jako je například fóliový obal, který udržuje sterilitu a může účinkovat jako bariéra před vlhkostí.

Zásobník může být vyroben známými způsoby zahrnujícími postupy injekčního lisování, kterými se utváří plastický aplikátor z polymerních materiálů, jako jsou například vysoce denzitní polyetylen, nízko denzitní polyetylen, lineární nízko denzitní polyetylen, nebo polypropylen.

Obr. 1A ukazuje léčebný systém 400 zahrnující aplikační zařízení 10 a nádobku 401 naplněnou přípravkem v obalu 402. Zařízení 10 by mohlo být konfigurováno, aby bylo naplněno přípravkem obsaženým v nádobce 401 jejich umístěním tak, aby spolu komunikovaly.

Obr. 1B ukazuje léčebný systém 400, kde přípravek je obsažen v předem naplněných zásobnících 401a-401d, které mohou být naplněny zásobujícím zařízením 10 jednou za čas.

Obr. 2 a 4 ukazují volitelnou formu zařízení pro intravaginální transport 10 podle vynálezu. Jak je ilustrováno, může zařízení 10 obsahovat distální konec 1, proximální konec 2 a podélnou osu X-X procházející skrz. Obr. 2 je schématickým perspektivním pohledem na složky zařízení 10 zahrnující prodlouženou trubičku 3 mající transportní konec 4, operační konec 5 a lumen 6 procházející skrz. Operační konec 5 obsahuje rukojeť 7, jako jsou protilehlé obruby 8a a 8b pro uchopení zařízení 10 během použití. V některých formách může

mít prodloužená trubička délku zhruba 6 cm až zhruba 24 cm, typicky zhruba 10 cm až zhruba 18 cm.

Stlačující prvek 11 může být posunován v lumen 6 prodloužené trubičky 3 a může obsahovat stlačující konec 12 a posunovaný konec 13. Stlačující prvek 12 může obsahovat plošinu 14 pro umístění palce uživatele nebo prstu k distálnímu posunu stlačujícího prvku 11 v lumen 6. Píst 15 může být upevněn k posunovanému konci 13 stlačujícího prvku 11 a může mít distální hrot 16 a opačný konec 17. Víčko 18 může být odnímatelně připevněno k distálnímu konci 4 zařízení 10 za použití známých uspořádání jako jsou například závity nebo kluzné připevnění.

Na Obr. 3 je pohled na distální konec zařízení 10 a na Obr. 4 je podélný průřez zařízením 10 braný skrz linii 4-4 z Obr. 3. Na Obr. 4 je uveden píst 15 upevněný k posunovanému konci 13 stlačovacího prvku 11, který je umístěn v první pozici zajišťující komoře 20, aby obsahovala nebo získávala předem určené množství farmakologické látky.

V některých volitelných formách vynálezu bude komora 20 zajišťovat objem farmakologické látky okolo 5 ml a 0,1 ml, typicky okolo 2 ml do 0,5 ml a volitelně okolo 1,0 ml. Ve volitelné formě vynálezu může být posunovaný konec 13 stlačovacího prvku 11 odstranitelně umístěn do otvoru 19 pístu 15. Pokud je tedy v této volitelné formě vynálezu stlačovací prvek 11 vtažen proximálně, může být posunovaný konec 13 stlačovacího prvku 11 vytažen z otvoru 19 a píst 15 nebude vtažen proximálně stlačovacím prvkem 11. Volitelný aspekt může zabránit aspiraci látky po vytlačení látky z komory 20 a může také zabránit aspiraci tkáně do transportního konce 4 trubičky 3, pokud je stlačovací prvek 11 vtažen proximálně.

Navíc může v některých volitelných formách lumen 6 obsahovat zarážku 40, jako je například výčnělek 41, který může vyčnívat do lumen 6, aby zabránil proximálnímu vtažení pístu 15. Zatímco zařízení 10 je předplněno látkou nebo naplněno uživatelem v čase použití, může umístění zarážky 40 zajistit fixní maximální objem komory 20, aby obsahovala předem určené množství látky. Tato zarážka může s výhodou zabránit uživateli, aby přesáhl konkrétní dávku látky, pokud je zařízení 10 naplněno látkou uživatelem před použitím.

Víčko 18 je uvedeno připevněné na transportní konec 4. Víčko 18 může být kluzně připevněno k vnějšímu povrchu 35 transportního konce 4. Alternativně nebo navíc může víčko 18 obsahovat dřík 18a, který je kluzně připevněn k distálnímu konci 1 lumen 6. Distální konec 1 lumen 6 může alternativně mít maticový závit (neuvedeno), který šroubovitě zapadá do šroubovitého závitu (neuveden), který může být přítomen na zevním povrchu dříku 18a. Víčko 18 může také obsahovat poutko 18b, které zajišťuje snadnější uchopení víčka 18 při odstraňování z trubičky 3.

Víčko 18 může volitelně obsahovat texturu, jako jsou například rýhy, lišty, atd., aby se usnadnilo odstranění. Značky, jako je například zvýšená šipka, mohou být volitelně přidány k víčku 18, aby indikovaly směr odšroubování pro odstranění a takto se spolupodílejí na jednoduchém použití zařízení.

Na Obr. 5 byl stlačovací prvek 11 posunut distálně do pozice, která by způsobila vytlačení farmakologické látky z komory 20. Ve volitelné ilustrované formě vynálezu, pokud je stlačovací prvek 11 posunut distálně, vyčnívá distální hrot 16 pístu 15 za distální konec 4 prodloužené trubičky 3. Navíc může být distální hrot 16 konvexní nebo vyklenut vně, aby dále zajistil úplné vytlačení látky z komory 20.

Na Obr. 6 je uveden detailní pohled na volitelnou formu proximálního konce 2 transportního zařízení 10. V ilustrované formě vynálezu tvoří plošina 14 stlačovacího prvku 11 rameno 25 v místě spojení se stlačovacím koncem 12 stlačovacího prvku 11. Je-li stlačovací prvek 11 distálně posunut v lumen 6, může být rameno 25 pozitivně zastaveno dosednutím proti operačnímu konci 5 prodloužené trubičky 3, což může indikovat dokončení transportu farmakologické látky z komory 20 zařízení 10.

Obr. 7 je detailem volitelné formy distálního konce 1 transportního zařízení 10. Jak je ilustrováno, může distální konec komory 20 lumen 6 zahrnovat sbíhající se kužel 30. Zevní povrch 31 pístu 15 může mít také sbíhající se kužel 32, který může přesahovat do distálního hrotu 16. Odpovídající sbíhající se kužele 30 a 32 mohou usnadňovat dokončení transportu farmakologické látky obsažené v komoře 20 při posunutí stlačovacího prvku 11 distálně. Píst 15 může také obsahovat těsnicí kroužek 33, jako je například obvodová obruč 34, která může pohodlně pasovat k lumen 6, aby se zajistilo, že dojde odstranění významné části, přednostně veškeré, farmakologické látky z lumen 6, jak je píst 15 posunut distálně. Lumen 6 může mít tedy alespoň dva různé průměry, průměr lumen L_D může být okolo 5 až okolo 15 mm a typický transportní průměr může být okolo 2 až okolo 10 mm. V příkladu transportního zařízení 10 s maximálním objemem komory okolo 1 ml může být délka prodloužené trubičky 3 okolo 12-20 cm, L_D může být okolo 10 mm a D_D může být okolo 6 mm.

Zevní povrch 35 distálního konce 1 prodloužené trubičky 3 může mít také sbíhající se kužel 36 k usnadnění inserce distálního konce 1 zařízení 10 do vagíny. Po vytlačení látky z komory 20 může také sbíhající se kužel zajistit, že všechna vytlačená látka zůstává na místě, kam byla transportována. Například při

dopravení
s aplikátory
cylindr) nebo
vaginální s
distální hro

Při použití
proximálně k
10 ve zvolen
umístěn na p
11, takže di
látku z kom
lokalizace,
děložního.

Obr. 8 je se
alternativní
Jak je ilustra
100 obsahova
podélnou osu
může mít tran
procházející
závitem přip
10.

Operační kon
rukojeť 107
zařízením 10
formě může
operačního k
být kontinu
vynechán.

1 děložnímu může ve srovnání
percově zakončený hrot (tj. pravý
končeným hrotem se zaoblenými rohy
1 distální konec 1 pokrývat těsně
tku zůstávající na hrotu.

el umístit palec a prostředníček
8b rukojeti 7 pro udržení zařízení
zatímco ukazováček uživatele je
stálému posunutí stlačovacího prvku
pístu 15 vypuzuje farmakologickou
transportu látky do intravaginální
příklad slizniční povrch hrdla

pektivní pohled na složky volitelné
pro intravaginální transport 100.
řízení pro intravaginální transport
konec 101, distální konec 102 a
ící skrz. Prodloužená trubička 103
104, operační konec 105 a lumen 106
108 může být posunovatelně nebo
lnímu konci 102 víčka 18 zařízení

ížené trubičky 103 může obsahovat
ot 118 k usnadnění zacházení se
tí. V této volitelné ilustrované
sahovat kontinuálně okolo obvodu
však oceněno, že záhyb 118 nemusí
ch formách může být záhyb 118

Stlačovací prvek 111 může být klouzavě posunován do lumen 106 a může obsahovat stlačovací konec 113 a násadu 115 přesahující mezi. Stlačovací prvek 113 může obsahovat plošinu 116 pro umístění palce nebo jiného prstu uživatele k distálnímu posunutí stlačovacího prvku 111 během použití. Plošina 116 může mít konkávní povrch 117, aby se lépe přizpůsobila palci nebo jinému prstu uživatele. Píst 120 může být pevně připevněn k posunovanému konci 114 stlačovacího prvku 111 nebo může být posunovaný konec 114 odstranitelně umístěn do otvoru 122a na konci 122. Píst 120 může obsahovat distální hrot 121. V některých formách vynálezu může být distální hrot 121 distálně konvexní nebo vyklenut zevně k dalšímu zajištění úplného vytlačení látky.

Obr. 9 je podélný průřezový pohled zařízení 100 ukazující komoru 130 pro zadržení nebo získání předem určeného množství farmakologické látky po vtažení stlačovacího prvku 111 proximálně do lumen 106 prodloužené trubičky 103. Obr. 10 ilustruje, že je-li při stlačení prvku 111 distálně posunut, může distální hrot 121 pístu 120 přesáhnout za distální konec 102 prodloužené trubičky 103.

Obr. 11 je detailní pohled na distální konec 102 pohledu zařízení 100 ilustrující, že komora 130 může zahrnovat sbíhající se kužel 131 na distálním konci 102 lumen 106. Volitelný sbíhající se kužel 131 komory 130 může být konfigurován, aby lícovál s odpovídajícím sbíhajícím se kuželem 132 v distální části pístu 120. Sbíhající se povrchy 131 a 132 mohou usnadňovat úplné vytlačení farmakologické látky obsažené v komoře 130.

Píst 120 může také obsahovat těsnicí kroužek 133, jako je například obvodová obruba 134, která může pohodlně zapadat proti lumen 106, aby se zajistilo úplné vyprázdnění látky, jak

je píst 120 posunut distálně. Zevní povrch 135 distálního konce 102 prodloužené trubičky 103 zkosen do kužele 136 z důvodů diskutovaných výše.

Jako u zařízení 10 může v některých volitelných formách vynálezu lumen 106 obsahovat zarážku 140, jako je například výčnělek 141, který může vyčnívat do lumen 106, aby se zabránilo proximálnímu vtažení pístu 15. Zatímco zařízení 100 je předplněno látkou nebo naplněno uživatelem v čase použití, může umístění zarážky 140 zajistit fixní maximální objem komory 130, aby obsahovala předem určené množství látky.

Obr. 12 je detailním pohledem na volitelnou formu vynálezu proximálního konce 101 zařízení 100 z Obr. 10 ilustrující, že je-li stlačující prvek 111 plně posunut distálně, může být plošina 116 stlačujícího konce 113 vchlípena do operačního konce 105 prodloužené trubičky 103. Tento rys snižuje pravděpodobnost, že některé nebo všechny farmakologické látky uvolněné z komory 130 budou aspirovány zpátky do komory 130 po dopravení nechtěným proximálním vtažením stlačujícího prvku 111 poté, co byla farmakologická látka vytlačena.

V některých volitelných formách vynálezu může být operační konec 105 prodloužené trubičky 103 a stlačující konec 113 stlačujícího prvku 111 zkonstruován, aby poskytl uživateli slyšitelnou nebo hmatatelnou zpětnou vazbu po úplném vytlačení látky. Podle této volitelné formy vynálezu může operační konec 105 lumen 106 obsahovat přečnívající povrch 145, jako je například lišta 146 umístěna proximálně k plošině 116, je-li stlačující prvek 111 plně posunut distálně. Plošina 116 může být umístěna tak, že je plošina 116 stlačena distálně za lištu 146 a může být slyšet cvaknutí a pohyb za lištu 146 vytváří hmatatelné cvaknutí, které informuje uživatele o úplném vytlačení látky. Lišta 146 může také "zamykat" stlačovací

prvek 111 v distálně posunuté části a může zabránovat proximálnímu vtažení stlačovacího prvku 111.

Bude oceněno, že navíc k průměru lumen L_D a transportnímu průměru D_D má lumen 106 také průměr P_0 na operačním konci 105. Lumen 106 může tedy mít kužel 150 přesahující mezi průměr P_0 a L_D . V příkladu transportního zařízení 100 majícího maximální objem komory okolo 1 ml, je délka prodloužené trubičky 103 okolo 15 až okolo 17 cm, L_D je okolo 11-15 mm a D_D je okolo 7-12 mm.

Ve volitelné alternativní formě může oblast prodloužené trubičky 103, uvedené jako mající paralelní strany (viz např. Obr. 9) přesahující z proximálního konce na konec distální, mít sbíhající se kužel z proximálního konce na konec distální. Toto může s výhodou poskytovat plnění transportního zařízení farmakologickou látkou z proximálního konce prodloužené trubičky spíše než konce distálního. Což znamená, že bez kužele, jak je popsán, může být zabráněno pokusu zatlačit píst do místa distálně podél nezkosené trubičky po naplnění přípravkem pomocí vzduchu, který může být zachycen mezi těsněním pístu a stěnou lumen. Zkosením prodlouženého lumen, jak je popsáno, může být udržována mezera mezi pístem a stěnou, která může umožnit vzduchu uniknout, jakmile je píst posunut distálně. Takové kuželovité zkosení může být postupné podél délky prodloužené trubičky, nebo se může jednat o příkré kuželovité zkosení, poblíž místa, kde má být umístěn píst pro nastavení předem určeného objemu na distálním konci prodloužené trubičky.

Obr. 13 ilustruje další volitelnou formu operačního konce prodloužené trubičky pro zařízení pro intravaginální transport 10, 100 podle vynálezu. Podle této formy vynálezu může operační konec 201 prodloužené trubičky 200 obsahovat

konfiguraci, která poskytuje indikátor 203 orientace zařízení 200 okolo podélné osy X-X. Ve formě vynálezu z Obr. 13 jsou tedy opačné strany 204 a 205 lineární dávající operačnímu konci oválně průřezovou konfiguraci. V této formě může záhyb 206 přesahovat okolo obvodu operačního konce 201. Bude však oceněno, že záhyb může zcela chybět nebo být umístěn diskontinuálně okolo obvodu.

Obr. 14 ilustruje další volitelnou formu operačního konce prodloužené trubičky 300 vhodné pro zařízení pro intravaginální transport podle vynálezu. V této formě může operační konec 301 prodloužené trubičky 300 být v konfiguraci, která také poskytuje indikátor 303 pro orientaci zařízení 300 okolo podélné osy X-X. Operační konec 301 může obsahovat rohy 304a-304d. Stěny 305a-305d operačního konce 301 mezi rohy 304a-304d tvoří sbíhající se kužel pohybující se z operačního konce průměru P_0 do lumen průměru L_D . V ilustrované formě může proximální aspekt každé ze stěn 305a-305d obsahovat konkávní dutinu 306a-306d přesahující distálně k povrchu stěn 305a-305d. Navíc může mít plošina 350 stlačovacího prvku (není vidět) distálně konkávní povrch 351 a čtyři rohy 352a-352d konfigurované tak, aby se spojily s rohy 304a-304d stěn 305a-305d. Záhyb nebo lišty (neuvedeny v této formě vynálezu) mohou nebo nemusí být přítomny okolo proximální hrany operačního konce 301, jak je popsáno pro zařízení 10 a 110.

Zařízení pro intravaginální transport může zajišťovat přesný transport objemu látky, který je menší než objemy typicky používané pro jiné vaginální léky. Mnoho vaginálních aplikátorů je navrženo, aby transportovalo okolo 5 ml látky a aplikace není lokalizována, ale spíše je dopravována obecně do vaginální dutiny.

Ve volitelných formách vynálezu, jako je uvedeno například na Obr. 155, může být aplikátor 10 předplněn produktem P, aby se eliminovala možnost nesprávného plnění aplikátoru. Pokud však má být zařízení plněno v čase použití, může struktura, jako je například zarážka na zařízení, nastavit maximální objem, který může pomoci eliminovat možnost přesáhnutí předem určené dávky.

Jakýkoli z výše uvedených aplikátorů může mít dostatečnou délku k umožnění distálního konce aplikátoru být umístěn u nebo velmi blízko hrdlu děložnímu, zatímco část aplikátoru prochází skrz vagínu a proximální konec je umístěn zevně vagíny. Délka aplikátoru může být konfigurována, aby zajistila transport IRM sloučeniny do nejvyššího konce vaginální dutiny, zatímco proximální konec je vně vagíny. Délka aplikátoru může být například dostatečná k přizpůsobení anatomické variability mezi ženami, takže léčba žen s delšími vaginálními dutinami není ohrožena.

Při použití může být zařízení pro intravaginální transport udržováno na proximálním konci mezi palcem a prostředníčkem a plošina stlačovacího prvku je stlačena (tj. posunuta distálně) ukazováčkem, aby došlo k transportu látky.

Ve volitelné formě může být stlačovací prvek předem umístěn v lumen prodloužené trubičky připraven k použití. Pokud má být transportní zařízení naplněno před použitím, může distální konec prodloužené trubičky obsahovat maticový závit, který šroubovitě zapadá do šroubovitého závitu zdroje léku, jako je například aluminiová trubička, aby se zajistilo závitovité utěsnění při přenosu léku ze zdroje komory do transportního zařízení.

Aplikátory mohou být baleny do polštářového obalu, který zajišťuje podmínku asepse, stejně tak jako slouží jako bariéra

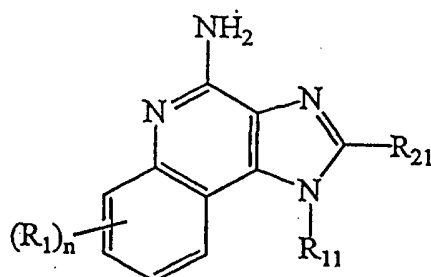
proti vlhkosti. Polštářový obal může být vyroben z jakéhokoli materiálu vhodného pro ochranu farmakologického materiálu, jako jsou například fólie nebo fóliové vrstvy (například kovové a plastové vrstvy). V některých formách vynálezu může být obal chráněn před ztrátou vlhkosti z přípravku nebo před oxidací přípravku.

Aplikátorové zařízení může být součástí systému nebo složky použité ve způsobu zahrnujícím další části nebo složky. V jedné volitelné formě vynálezu zahrnují systémy a způsoby sloučeninu modifikující imunitní odpověď (IRM) k léčbě nebo prevenci onemocnění sdružených se slizničním povrchem. IRM sloučenina může být například přípravek, který může být aplikován na slizniční povrch hrdla děložního k léčbě onemocnění hrdla děložního zahrnujících jeho dysplázie, jako je například intraepiteliální neoplázie hrdla děložního. V některých volitelných formách vynálezu mohou být použity pro aplikaci na slizniční povrch IRM sloučeniny určité přípravky. V některých volitelných formách vynálezu mohou přípravky zvyšovat terapeutickou účinnost IRM usnadněním slizniční propustnosti nebo zvýšením trvání kontaktu IRM se slizničním povrchem. Farmaceutický přípravek může obsahovat prezervační systém, který umožňuje, aby přípravky byly vhodné pro použití v nádobkách mnohočetné podání.

IRM sloučeniny

Jak je uvedeno výše, má mnoho z mnoho IRM sloučenin, jako jsou imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7 fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy, 1,2 můstkem spojené imidazochinolinové aminy, thiazolo a oxazolo-chinolaminy a pyridinaminy, imidazonaftyridinové a tetrahydroimidazonaftyridinové aminy, které jsou předmětem předkládaného vynálezu, významnou imunomodulační aktivitu. Některé volitelné sloučeniny modifikující imunitní odpověď,

které jsou předmětem předkládaného vynálezu, zahrnují 1H-imidazo [4,5-c] -chinolin -4- aminy definované jedním ze vzorců I-V níže:



I

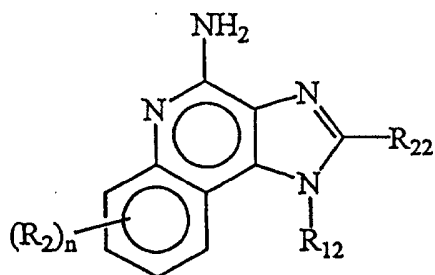
kde

R_{11} je vybráno ze skupiny obsahující alkyl s jedním až deseti uhlíkovými atomy, hydroxyalkyl s jedním až šesti uhlíkovými atomy, acyloxyalkyl, acyloxy skupina je alkanoyloxy se dvěma až čtyřmi uhlíkovými atomy, nebo benzoyloxy, a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, řečený benzylový, (fenyl)etylový nebo fenylový substituent je volitelně substituovaný na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogen s výhradou, že pokud řečený benzenový kruh je substituovaný dvěma z řečených skupin, poté řečené skupiny spolu obsahují ne více než šest uhlíkových atomů;

R_{21} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s jedním až osmi uhlíkovými atomy, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, kde benzylové, (fenyl)etylové nebo fenylové substituenty jsou volitelně substituovány na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogen s výhradou, že pokud je řečený benzenový kruh substituovaný dvěma z řečených skupin, poté

řečené skupiny spolu obsahují ne více než šest uhlíkových atomů; a

každý R_1 je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující alkoxy s jedním nebo čtyřmi uhlíkovými atomy, halogen a alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, a n je celé číslo od 0 do 2 s výhradou, že pokud n je 2, poté řečené R_1 skupiny spolu neobsahují více než šest uhlíkových atomů;



II

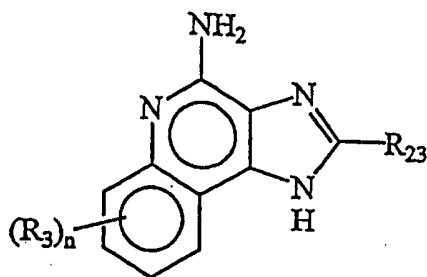
kde

R_{12} je vybráno ze skupiny obsahující alkenyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující dva až deset uhlíkových atomů a alkenyl se substituovaným nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující dva až deset uhlíkových atomů, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, a cykloalkyl obsahující tři až šest uhlíkových atomů substituovaných alkylem s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy; a

R_{22} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, kde benzylové, (fenyl)etylové nebo fenylové substituenty jsou volitelně substituovány na benzenovém kruhu jednou nebo dvěmi skupinami nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkoxy s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující

jeden až čtyři uhlíkové atomy a halogen s výhradou, že pokud řečený benzenový kruh je substituovaný dvěmi z řečených skupin, poté řečené skupiny spolu obsahují ne více než šest uhlíkových atomů; a

každý R_2 je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující alkoxy s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogen a alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, a n je celé číslo od 0 do 2 s výhradou, že pokud n je 2, poté řečené R_2 skupiny spolu neobsahují více než šest uhlíkových atomů;

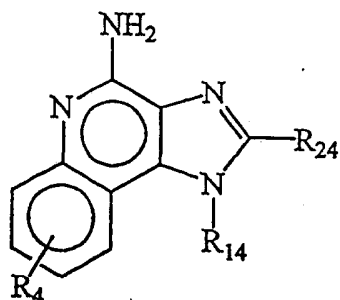


kde

III

R_{12} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až osm uhlíkových atomů, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, kde benzylové, (fenyl)etylové nebo fenylové substituenty jsou volitelně substituovány na benzenovém kruhu jednou nebo dvěmi skupinami nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, alkoxy s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a halogen s výhradou, že pokud řečený benzenový kruh je substituovaný dvěmi z řečených skupin, poté řečené skupiny spolu obsahují ne více než šest uhlíkových atomů; a

každé R_3 je nezávisle vybráno ze skupiny obsahující alkoxy s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogen a alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, a n je celé číslo od 0 do 2 s výhradou, že pokud n je 2, poté řečené R_3 skupiny spolu neobsahují více než šest uhlíkových atomů;



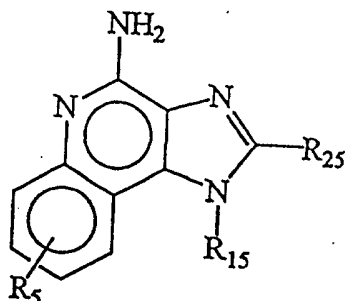
IV

kde

R_{14} je $-\text{CHR}_x\text{R}_y$, kde R_y je vodík, nebo vazba uhlík-uhlík, s výhradou, že pokud R_y je vodík, R_x je alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, hydroxyalkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, 1-alkynyl s dvěma až deseti uhlíkovými atomy, tetrahydropyranyl, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, a s další výhradou, že pokud R_y je vazba uhlík-uhlík, R_y a R_x spolu tvoří tetrahydrofuranýlovou skupinu volitelně substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými z hydroxy a hydroxyalkylu s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy;

R_{24} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogen; a

R_4 je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkoxy s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogen a alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy;

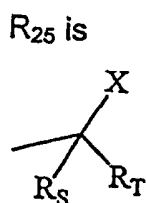


V

kde

R_{15} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až deset uhlíkových atomů a alkyl se substituovaným nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující cykloalkyl obsahující tři až šest uhlíkových atomů a cykloalkyl obsahující tři až šest uhlíkových atomů substituovaný alkylem s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy; alkenyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující dva až deset uhlíkových atomů a alkenyl se substituovaným nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující dva až deset uhlíkových atomů, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující cykloalkyl obsahující tři až šest uhlíkových atomů a cykloalkyl obsahující tři až šest uhlíkových atomů substituovaný alkylem s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy; hydroxyalkyl s jedním až šesti uhlíkovými atomy; alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů; acyloxyalkyl, kde acyloxy skupina je alkanoyloxy se dvěma nebo čtyřmi uhlíkovými atomy nebo benzoyloxy, a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů; benzyl, (fenyl)etyl a fenyl,

řečené benzylové, (fenyl)etylové nebo fenylové substituenty jsou volitelně substituovány na benzenovém kruhu jednou nebo dvěmi skupinami nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogen s výhradou, že pokud řečený benzenový kruh je substituovaný dvěmi z řečených skupin, poté řečené skupiny spolu obsahují ne více než šest uhlíkových atomů; a



kde

R_S a R_T jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogen;

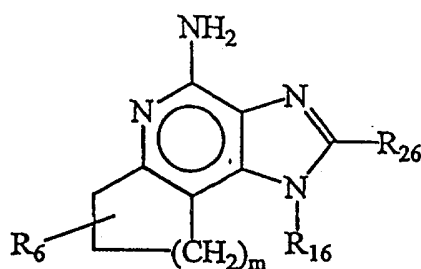
X je vybráno ze skupiny obsahující alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy; hydroxyalkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, haloalkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkylamido, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy, amino skupinu, substituovanou amino skupinu, kde substituentem je alkyl nebo hydroxyalkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, azido, chloro, hydroxy, 1-

morfolino, 1-pyrolidino, alkylthio s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy; a

R_5 je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkoxy s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, halogen a alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy;

nebo farmaceuticky přijatelné soli jakékoli z předcházejících sloučenin.

Přednostní 6,7- fúzané cykloalkylimidazopyridin aminové IRM sloučeniny jsou definovány Vzorcem VI níže:



VI

kde m je 1, 2 nebo 3;

R_{16} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, cyklický alkyl se třemi, čtyřmi nebo pěti uhlíkovými atomy; alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až deset uhlíkových atomů a alkyl se substituovaným nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující cykloalkyl se třemi až šesti uhlíkovými atomy, a cykloalkyl obsahující tři až šest uhlíkových atomů substituovaných alkylem s nevětveným

nebo větveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy; fluoro nebo chloroalkyl obsahující jeden až deset uhlíkových atomů a jeden nebo více atomů fluoru nebo chloru; alkenyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující dva až deset uhlíkových atomů, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující cykloalkyl se třemi až šesti uhlíkovými atomy substituovaný alkylem s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahujícím jeden až čtyři uhlíkové atomy; hydroxyalkyl s jedním až šesti uhlíkovými atomy, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů; acyloxyalkyl, kde acyloxy skupina je alkanoyloxy se dvěma nebo čtyřmi uhlíkovými atomy nebo benzoyloxy, a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů, s výhradou, že jakákoli taková alkylová, substituovaná alkylová, alkenylová, substituovaná alkenylová, hydroxyalkylová, alkoxyalkylová nebo acyloxyalkylová skupina nemá plně uhlíkem substituovaný uhlíkový atom navázaný přímo k atomu dusíku; benzyl; (fenyl)etyl; a fenyl; řečený benzylový, (fenyl)etylový nebo fenylový substituent je volitelně substituovaný na benzenovém kruhu jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogén s výhradou, že pokud řečený benzenový kruh je substituovaný dvěma z řečených skupin, poté řečené skupiny spolu obsahují ne více než šest uhlíkových atomů;

a CHR_xR_y ,

kde

R_y je vodík, nebo vazba uhlík-uhlík, s výhradou, že pokud R_y je vodík, R_x je alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, hydroxyalkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, 1-alkynyl s dvěma až deseti uhlíkovými atomy, tetrahydropyranyl, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři

uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy, 2-, 3- nebo 4- pyridyl, a s další výhradou, že pokud R_y je vazba uhlík-uhlík, R_y a R_x spolu tvoří tetrahydrofuranylovou skupinu volitelně substituovanou jedním nebo dvěmi substituenty nezávisle vybranými z hydroxy a hydroxyalkylu s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy;

R_{26} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až osm uhlíkových atomů, hydroxyalkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, morfolinoalkyl, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, kde benzylový, (fenyl)etylový nebo fenylový substituent je volitelně substituovaný na benzenovém kruhu skupinou vybranou ze skupiny obsahující metyl, metoxy a halogen; a

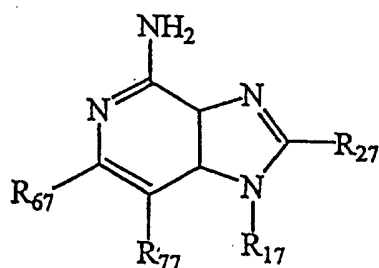
$-C(R_S)(R_T)(X)$, kde R_S a R_T jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, fenyl a substituovaný fenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a halogen;

X je vybráno ze skupiny obsahující alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy; haloalkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkylamido, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy, amino skupinu, substituovanou amino skupinu, kde substituentem je alkyl nebo hydroxyalkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, azido, alkylthio s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy; a

R_6 je vybráno ze skupiny obsahující vodík, fluor, chlor, alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy, a fluoro- nebo chloroalkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až čtyři uhlíkové atomy a alespoň jeden atom fluoru nebo chloru;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Přednostní imidazopyridin aminové IRM sloučeniny jsou definovány Vzorcem VII níže:



VII

R_{17} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, $-\text{CH}_2\text{R}_w$, kde R_w je vybráno ze skupiny obsahující alkyl s nevětveným, větveným nebo cyklickým řetězcem obsahující jeden až deset uhlíkových atomů, alkenyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující dva až deset uhlíkových atomů, hydroxyalkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů, a fenyletyl; a $-\text{CH}=\text{R}_z\text{R}_z$, kde každý R_z je nezávisle alkyl s nevětveným, větveným nebo cyklickým řetězcem obsahující jeden až šest uhlíkových atomů;

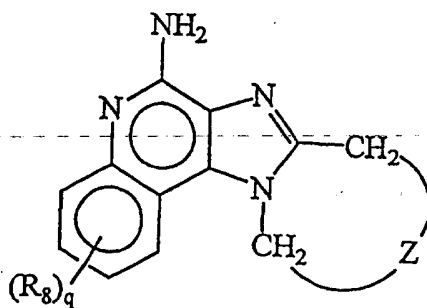
R_{27} je vybráno ze skupiny obsahující vodík, alkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až osm uhlíkových atomů, hydroxyalkyl s nevětveným nebo větveným řetězcem obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, alkoxyalkyl, kde

alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy a alkylová skupina obsahuje jeden až šest uhlíkových atomů, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, kde benzylové, (fenyl)etylové nebo fenylové substituent jsou volitelně substituovaný na benzenovém kruhu skupinou vybranou ze skupiny obsahující metyl, metoxy a halogen; a morfolinoalkyl, kde alkylová skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy;

R_{67} a R_{77} jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, a alkyl s jedním až pěti uhlíkovými atomy s výhradou, že R_{67} a R_{77} dohromady neobsahují více než šest uhlíkových atomů, a s další výhradou, že pokud je R_{77} vodík, poté R_{67} není vodík a R_{27} není vodík ani morfolinoalkyl a s další výhradou, že pokud je R_{67} vodík, poté R_{77} a R_{27} nejsou vodík;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Přednostní 1,2- můstkem spojené imidazochinolin aminové IRM sloučeniny jsou definovány Vzorcem VIII níže:



VIII

kde

Z je vybráno ze skupiny obsahující

$-(CH_2)_p-$ kde p je 1 až 4;

$-(CH_2)_a-C(R_D R_E)(CH_2)_b-$, kde a a b jsou celá čísla a $a+b$ je 0 až 3, R_D je vodík nebo alkyl s jedním nebo čtyřmi uhlíkovými atomy

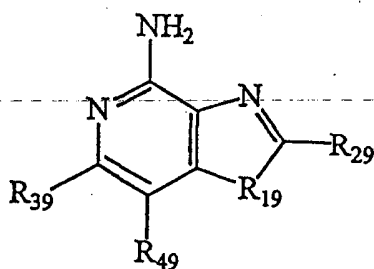
a R_E je vybráno ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, hydroxy, $-OR_F$, kde R_F je alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy a $-NR_G R'_G$, kde R_G a R'_G jsou nezávisle vodík nebo alkyl s jedním nebo čtyřmi uhlíkovými atomy; a

$-(CH_2)_a-(Y)-(CH_2)_b-$, kde a a b jsou celá čísla a $a+b$ je 0 až 3, a Y je O, S nebo $-NR_J-$, kde R_J je vodík nebo alkyl s jedním nebo čtyřmi uhlíkovými atomy;

a kde q je 0 nebo 1 a R_8 je vybráno ze skupiny obsahující alkyl s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, alkoxy s jedním až čtyřmi uhlíkovými atomy, a halogen

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vhodné thiazolo- a oxazolo- chinolaminové a pyridinaminové sloučeniny zahrnují sloučeniny definované Vzorcem IX:



IX

kde

R_{19} je vybráno ze skupiny obsahující kyslík, síru a selen;

R_{29} je vybráno ze skupiny obsahující
-vodík;

-alkyl;
 -alkyl-OH;
 -haloalkyl;
 -alkenyl;
 -alkyl-X-alkyl;
 -alkyl-X-alkenyl;
 -alkenyl-X-alkyl;
 -alkenyl-X-alkenyl;
 -alkyl-N(R₅₉)₂;
 -alkyl-N₃;
 -alkyl-O-C(O)-N(R₅₉)₂;
 -heterocyklyl;
 -alkyl-X-heterocyklyl;
 -alkenyl-X-heterocyklyl;
 -aryl;
 -alkyl-X-aryl;
 -alkenyl-X-aryl;
 -heteroaryl;
 -alkyl-X-heteroaryl; a
 -alkenyl-X-heteroaryl;

R₃₉ a R₄₉ jsou každé nezávisle:

-vodík;

-X-alkyl;

-halo;

-haloalkyl;

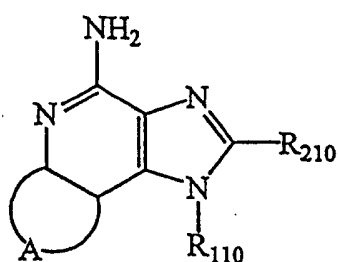
-N(R₅₉)₂;

nebo jsou-li brány dohromady, tvoří R₃₉ a R₄₉ fúzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový nebo heterocyklický kruh;

X je vybráno ze skupiny obsahující -O-, -S-, -NR₅₉-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, a vazbu; a

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

Vhodné imidazonaftyridinové a tetrahydroimidazonaftyridinové IRM sloučeniny jsou zahrnutí sloučeniny definované Vzorcem X a XI níže:



X

kde

A je $=N-CR=CR-CR=$; $=CR-N=CR-CR=$; $=CR-CR=N-CR=$; nebo $=CR-CR=CR-N=$;

R_{110} je vybráno ze skupiny obsahující:

-vodík;

- C_{1-20} alkyl nebo C_{2-20} alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny obsahující:

-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-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;

-N(R₃₁₀)₂;

-N₃;

-oxo;

-halogen;

-NO₂;

-OH; a

-SH; a

-C₁₋₂₀ alkyl-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀ nebo -C₂₋₂₀ alkenyl-NR₃₁₀-Q-X-R₄₁₀, kde Q je -CO- nebo -SO₂-; X je vazba, -O- nebo -NR₃₁₀- a R₄₁₀ je aryl; heteroaryl; heterocyklyl; nebo -C₁₋₂₀ alkyl nebo

C₂₋₂₀ alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny obsahující:

-aryl;

-heteroaryl;

-heterocyklyl;

-O-C₁₋₂₀ alkyl;

-O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-aryl;

-O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-heteroaryl;

-O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;

-C₁₋₂₀ alkoxykarbonyl;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀-alkyl;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-aryl;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heteroaryl;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;

-N(R₃₁₀)₂;

-NR₃₁₀-CO-O-C₁₋₂₀ alkyl;

-N₃;

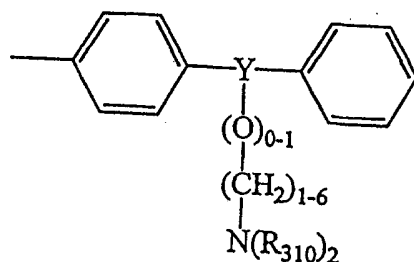
-oxo;

-halogen;

-NO₂;

-OH; a

-SH; nebo R₄₁₀ je



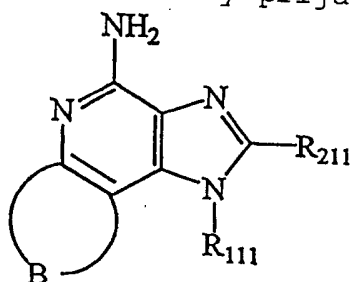
kde Y je -N- nebo -CR-;

R₂₁₀ je vybrán ze skupiny obsahující:

- vodík;
- C₁₋₁₀ alkyl;
- C₂₋₁₀ alkenyl;
- aryl;
- C₁₋₁₀ alkyl-O-C₁₋₁₀ alkyl;
- C₁₋₁₀ alkyl-O-C₂₋₁₀ alkenyl; a
- C₁₋₁₀ alkyl nebo C₂₋₁₀ alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny obsahující:
- OH;
- halogen;
- N(R₃₁₀)₂;
- CO-N(R₃₁₀)₂;
- CO-C₁₋₁₀ alkyl;
- N₃;
- aryl;
- heteroaryl;
- heterocyklyl;
- CO-aryl; a
- CO-heteroaryl;

každý R₃₁₀ je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující vodík a C₁₋₁₀ alkyl; a

každý R je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující vodík, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halogen a trifluoro metyl, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.



XI

kde

B je $-\text{NR}-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2$; $-\text{C}(\text{R})_2-\text{NR}-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2$; $-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{NR}-\text{C}(\text{R})_2$ nebo $-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{C}(\text{R})_2-\text{NR}-$;

R₁₁₁ je vybrán ze skupiny obsahující:

-vodík;

-C₁₋₂₀ alkyl nebo C₂₋₂₀ alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny obsahující:

-aryl;

-heteroaryl;

-heterocyklyl;

-O-C₁₋₂₀ alkyl;

-O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-aryl;

-O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-heteroaryl;

-O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;

-C₁₋₂₀ alkoxykarbonyl;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀-alkyl;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-aryl;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heteroaryl;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;

-N(R₃₁₁)₂;

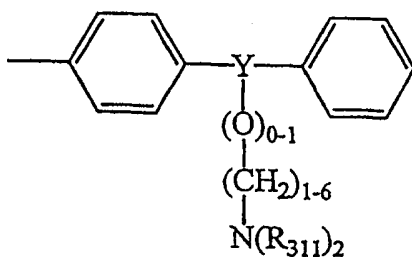
-N₃;

-oxo;
 -halogen;
 -NO₂;
 -OH; a
 -SH; a

-C₁₋₂₀ alkyl-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁ nebo -C₂₋₂₀ alkenyl-NR₃₁₁-Q-X-R₄₁₁, kde Q je -CO- nebo -SO₂; X je vazba, -O- nebo -NR₃₁₁- a R₄₁₁ je aryl; hetroaryl; heterocyklyl; nebo C₁₋₂₀ alkyl nebo

-C₂₋₂₀ alkenyl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny obsahující:

-aryl;
 -heteroaryl;
 -heterocyklyl;
 -O-C₁₋₂₀ alkyl;
 -O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-aryl;
 -O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
 -O-(C₁₋₂₀ alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;
 -C₁₋₂₀ alkoxykarbonyl;
 -S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀-alkyl;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-aryl;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heteroaryl;
 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀-alkyl)₀₋₁-heterocyklyl;
 -N(R₃₁₁)₂;
 -NR₃₁₁-CO-O-C₁₋₂₀ alkyl;
 -N₃;
 -oxo;
 -halogen;
 -NO₂;
 -OH; a
 -SH; nebo R₄₁₁ je



kde Y je -N- nebo -CR-;

R₂₁₁ je vybrán ze skupiny obsahující:

- vodík;
- C₁₋₁₀ alkyl;
- C₂₋₂₀ alkenyl;
- aryl;
- C₁₋₁₀ alkyl-O-C₁₋₁₀ alkyl;
- C₁₋₁₀ alkyl-O-C₂₋₁₀ alkenyl; a
- C₁₋₁₀ alkyl, nebo C₂₋₂₀ alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny obsahující:
- OH;
- halogen;
- N(R₃₁₁)₂;
- CO-N(R₃₁₁)₂;
- CO-C₁₋₁₀ alkyl;
- N₃;
- aryl;
- heteroaryl;
- heterocyklyl;
- CO-aryl; a
- CO-heteroaryl;

R₃₁₁ je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující vodík a C₁₋₁₀ alkyl; a

každý R je nezávisle vybrán ze skupiny obsahující vodík, C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkoxy, halogen a trifluorometyl, a jejich farmaceutické soli.

Sloučeniny citované výše jsou uvedeny v patentech a přihláškách zmíněných výše v kapitole Dosavadní stav techniky, které jsou tímto všechny začleněny jako reference.

Substituenty R₁₁-R₁₁₁ uvedené výše jsou zde obecně označovány jako "1-substituenty". Přednostními 1-substituenty jsou alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů a hydroxyalkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů. Volitelně jsou přednostními 1-substituenty 2-metylpropyl nebo 2-hydroxy-2-metylpropyl.

Substituenty R₂₁-R₂₁₁ uvedené výše jsou zde obecně označovány "2-substituenty". Volitelnými 2-substituenty jsou vodík, alkyl obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, alkoxyalkyl, kde alkoxy skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy, a alkyl skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy, a hydroxyalkyl skupina obsahuje jeden až čtyři uhlíkové atomy. Volitelně je 2-substituentem vodík, metyl, butyl, propyl hydroxymetyl, etoxymetyl nebo metoxymetyl.

V případech, kde n může být nula, jedna nebo dvě, je n přednostně nula nebo jedna.

Přípravky s IRM sloučeninami

Množství IRM sloučeniny, které bude terapeuticky účinné ve specifické situaci bude záviset na takových věcech, jako jsou aktivita konkrétní sloučeniny, způsob podání, konkrétní složení a onemocnění, které má být léčeno. Jako takové není zde praktické identifikovat podání specifického množství; avšak osoby znalé oboru budou schopny určit příslušná

terapeuticky účinná množství na základě pokynů zde poskytnutých, informací dostupných v oboru týkajících se těchto sloučenin a rutinního testování.

Farmaceutické přípravky popsané níže mohou být použity pro topické podávání IRM sloučeniny. Mnoho poskytnutých přípravků je obzvláště výhodné použít pro topické podání na slizniční povrch. V některých formách může složení ovlivňovat farmakokinetiku IRM sloučeniny, takže snížená koncentrace IRM sloučeniny poskytuje podobné farmakodynamické účinky, jako jsou účinky jiných přípravků mající vyšší koncentraci IRM sloučeniny.

Farmaceutický přípravek, který je předmětem vynálezu, obsahuje obecně IRM sloučeninu, mastnou kyselinu, prezervační systém a volitelnou látku zvyšující viskozitu, jako je například karbomer. IRM sloučeniny mohou být připraveny za použití způsobů popsaných dříve v patentech uvedených výše v kapitole Dosavadní stav techniky, stejně tak jako v patentech US Patent č. 4988815; 5367076; 5175296; 5395937; a 5741908, jejichž uvedení je tímto začleněno zde jako reference. Ledaže je specifikováno jinak, jsou všechna váhová procenta založená na celkové váze preparátu.

Množství IRM sloučeniny přítomné ve farmaceutickém přípravku, který je předmětem vynálezu, bude množství účinné k léčbě cílového onemocnění, k prevenci rekurence onemocnění nebo k podporování imunity proti onemocnění. Množství IRM sloučeniny je přednostně zhruba 0,1% až zhruba 9% váhově na základě celkové váhy přípravku. Volitelně množství IRM sloučeniny nepřesahuje 5% váhově a je přednostně zhruba 0,1 až zhruba 3% váhově pro podání na slizniční povrchy.

Farmaceutický přípravek, který je předmětem vynálezu je typicky olej ve vodné emulzi. Olejová složka přípravku obsahuje IRM sloučeninu a mastnou kyselinu. Mastná kyselina je přítomna v přípravku v množství dostatečném k solubilizaci IRM sloučeniny. To je obecně zhruba 2% až zhruba 45%, typicky zhruba 10% až zhruba 30% a přednostně zhruba 15% až zhruba 18% na základě celkové váhy přípravku. IRM sloučenina může být alternativně solubilizována v karboxylových kyselinách s lineárním řetězcem majících šest až osm uhlíkových atomů.

Farmaceutický přípravek, který je předmětem vynálezu, může také obsahovat emulgační látku, jako je například neiontový surfaktant. Vhodné surfaktanty zahrnují například polysorbát 60, sorbitan monostearát, polyglyceryl-4 oleát, polyoxyetylen (4) lauryl éter, atd. Pro některé přípravky jsou preferovány surfaktanty, jako jsou například Poloxamery (například Pluronic F68 dostupné od BASF, Ludwigshafen, Německo) a sorbitan trioleát (například Span 85 dostupný od Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), samotné nebo v kombinaci. Neiontový surfaktant je typicky přítomný v množství od zhruba 0,5% až zhruba 10% z celkové váhy přípravku. V přednostních formách nepřesahuje celkový obsah emulgační látky zhruba 5% celkové váhy přípravku a je přednostněji zhruba 3,5% z celkové váhy přípravku.

Přípravek, který je předmětem vynálezu, může také obsahovat látku zvyšující viskozitu, jako je například karbomer, přednostně mající mukoadhezivní vlastnosti. Karbomer může být přítomen v množství zhruba 0,1% až zhruba 8%, přednostně zhruba 0,5% až zhruba 4%, přednostněji zhruba 0,5% až zhruba 3% a nejvýhodněji zhruba 1% z celkové váhy přípravku. Vhodné karbomery zahrnují polyakrylové kyseliny, jako jsou například Carbopol 971P, Carbopol 940 a Carbopol 974P dostupné

od společnosti B.F. Goodrich. Přednostním karbomerem je Carbopol 974P.

V některých volitelných formách vynálezu může přípravek zahrnovat chelatační látku. Účinkem chelatační látky je chelatace iontů kovu. Pokud jsou ionty kovu přítomny, mohou potlačovat tvorbu gelu potlačením ionizace, která usnadňuje tvorbu gelu v přípravku obsahujícím karbomer. Volitelnou chelatační látkou dvojsodná sůl kyseliny etylendiaminotetraoctové (EDTA) v koncentraci zhruba 0,0001 až zhruba 0,5%, topicky zhruba 0,0005 až zhruba 0,1% z celkové váhy přípravku.

Přidána může být také prezervační látka, jako jsou například metylparaben, kyselina sorbová, propylenglykol, atd. V jedné volitelné formě vynálezu jsou poskytnuty metylparaben a kyselina sorbová, každá látka v koncentraci zhruba 0,05% až zhruba 0,3%, přednostně zhruba 0,15% z celkové váhy přípravku a propylen glykol je přítomen v množstvích do zhruba 30%, přednostně zhruba 5%. Bylo objeveno, že tato kombinace prezervačních látek s výhodou splňuje test účinnosti prezervačních látek podle Evropského lékopisu z roku 1997 (Preservation Effectiveness Test (PET), 1997 European Pharmacopeia, Test 5.1.3 Efficacy Antimicrobial Preservation - Topical Preparations - A Criteria). Tím se přípravek stává vhodným pro použití ve vícedávkovém aplikátoru bez toho, aby došlo k nežádoucímu ovlivnění stability přípravku. Methylparaben a kyselina sorbová mohou být solubilizovány v propylenglykolu před přidáním k přípravku.

Zbývající část farmaceutického přípravku může zahrnovat vodu k zajištění, aby mohl být přípravek odmyt ze slizničního povrchu normálními fyziologickými čistícími mechanismy.

Navíc k poskytnutí mukoadhezivních vlastností přípravku zvyšuje karbomer také viskozitu tvorbou stabilizujícího gelu. Mnoho faktorů, jako jsou například množství olejové fáze, množství léku a množství použitého karbomeru ovlivňuje pH, při kterém se tvoří gel. V některých případech zvyšuje přítomnost iontů kovu a surfaktantů pH, při kterém karbomer tvoří gel. Při absenci chelatační látky, nebo v přítomnosti zvýšených hladin surfaktantu může být tedy pH, při kterém karbomer tvoří gel, zvýšeno. Může být tedy nezbytné přidat organickou nebo anorganickou zásadu nebo jinou látku k usnadnění tvorby gelu. Vhodné anorganické zásady zahrnují například KOH, NaOH, atd. Hodnota pH pro farmaceutický přípravek, který je předmětem vynálezu, je typicky zhruba pH 3,0 až zhruba pH 7,0, přednostně zhruba pH 4,0 až zhruba pH 6,0.

Aplikace na slizniční povrch

Podle vynálezu mohou být přípravky aplikovány topicky, obzvláště na nezrohovatělé epitelální povrchy, jako jsou například slizniční povrchy. Slizniční povrchy zahrnují slizniční membrány, jako jsou bukalní, gingivální, nazální, tracheální, bronchiální, gastrointestinální, rektální, uretrální, vaginální, cervikální, uterinní, atd. V závislosti na koncentraci IRM, složení přípravku, slizničního povrchu může terapeutický efekt IRM sloučeniny dosahovat pouze do superficiálních vrstev slizničního povrchu nebo k tkáním hluboko k povrchu.

V jedné formě vynálezu mohou být uvedené IRM topicky aplikovány do vaginální nebo supravaginální oblasti hrdla děložního k léčbě dysplastických onemocnění, jako jsou například intraepiteliální dysplázie hrdla děložního. V některých formách vynálezu jsou výše popsané přípravky obzvláště výhodné pro cervikální aplikaci IRM sloučeniny po

dobu dostatečnou k získání požadovaného terapeutického účinku bez nežádoucí systémové absorpce IRM sloučeniny.

Intraepiteliální neoplázie hrdla děložního (CIN)

Navzdory rozsáhlému vyhledávání žen za účelem detekce prediktivních buněčných změn je ve Spojených státech každým rokem diagnostikováno přibližně 16 000 nových případů invazivní rakoviny hrdla děložního. Také se ve Spojených státech vyskytuje okolo 3 000 úmrtí způsobených rakovinou hrdla děložního, a to je obvykle sekundárním jevem způsobeným chyběním včasné detekce primárních nádorových lézí.

Papanicolauův test (Pap stěr) je vyhledávací test, který byl přijat od roku 1950 jako způsob detekce abnormálních buněk hrdla děložního zahrnující zánět a dysplázii včetně rakoviny hrdla děložního. Tento vyhledávací test byl v průmyslových zemích široce přijat a měl velký dopad na mortalitu sdruženou s rakovinou hrdla děložního. Abnormální Pap stěr nabízí přesné pozorování progresu onemocnění s potenciálem terapeutických intervencí, jako jsou destrukce nebo excize nádorových nebo prekancerózních tkání. Tyto excisionální léčebné postupy jsou drahé, nepohodlné a jsou sdruženy s procentem selhání ležícím v rozmezí od 2 do 23% a s dokumentovaným vyšším procentem selhání u pokročilejších lézí. V nedávné době bylo dokumentováno procento selhání přibližně 10% po léčbě laserem.

Původně bylo míněno, že etiologickou látkou pro rakovinu hrdla děložního je virus herpes. Postupně však došlo k postupnému posunu v názoru na etiologickou úlohu od viru herpes k lidskému papilomaviru (HPV), když byly prokázány cytopatické účinky HPV v experimentálních systémech, které blízce napodobovaly účinky patrné u lidských onemocnění. Zlepšené experimentální způsoby umožnily v nedávné minulosti charakterizaci plného spektra subtypů HPV, která vedla

k závěru, že typy HPV s vysokým rizikem (například HPV 16, 18 a méně často 31, 33, 35, 45) jsou velmi pravděpodobně výhradním iniciačním faktorem (tj. onkogenní látkou) pro dysplázii hrdla děložního a následnou rakovinu hrdla děložního. Mechanismus transformace normální buňky virem HPV na buňku dysplastickou je sdružen s onkoproteiny kódovanými HPV (E6 a E7) od genotypů s vysokým rizikem vázajících buněčné produkty tumor suprimujících genů p53 a Rb, což vede k narušení mechanismu kontroly buněčného cyklu, v kterých hrají p53 a Rb důležitou roli. Aplikace těchto molekulárních metod navíc vedla k epidemiologickému pozorování, že HPV je izolován z přibližně 93% nádorů hrdla děložního, což dále podpořilo obecně přijatý závěr, že infekce HPV je nejdůležitějším iniciačním faktorem pro rakovinu hrdla děložního.

Expozice vůči HPV je běžná u sexuálně aktivních žen, ale tato expozice nevede u většiny exponovaných žen vždy k dysplázii nebo rakovině. Infikované ženy, které jsou perzistentními nositeli virové DNA, mají přibližně pětkrát vyšší šanci rozvoje perzistentní dysplázie ve srovnání s ženami, které jsou schopné eradikovat virus. Důležitost buněčné zprostředkované odpovědi (CMI) vůči infekci HPV je ilustrována pozorováním, že protilátkově zprostředkovaná imunitní odpověď není efektivní pro eliminaci probíhající infekce, jak je demonstrováno faktem, že pacienti s invazivní rakovinou hrdla děložního často vykazují vysoké hladiny protilátek proti virovým proteinům E6 a E7. Tato konkrétní protilátková odpověď pravděpodobně odráží rozsáhlou expozici antigenu navzdory zvyšující se nádorové zátěži. Navzdory zřejmému nevýznamnému účinku humorální imunitní odpovědi se zdá být buňkami zprostředkovaná imunitní odpověď (odpověď Th-1 typu) účinná pro kontrolu progresu nádoru. Regrese intraepiteliálních lézí je doprovázena buněčným infiltrátem složeným z CD4+ T buněk,

CD8+ T buněk, přirozených zabíječů (NK buněk) a makrofágů. Buněčný infiltrát byl obvykle sdružen s regresí nádoru, což je v kontrastu s ženami, kterým chybí schopnost této zánětlivé odpovědi, a u kterých dochází k progresi onemocnění. Navíc pacientky s defektem buňkami zprostředkované imunity mají zvýšené riziko rakoviny hrdla děložního, zatímco s pacientky s defekty tvorby protilátek nevykazují stejnou vnímavost.

V jedné volitelné formě vynálezu vynálezci předvídají topickou aplikaci IRM sloučenin pro neinvazivní léčbu onemocnění hrdla děložního zahrnující cervikální intraepiteliální neoplázii (CIN).

Intravaginální aplikátory pro IRM sloučeniny

K získání prospěšného terapeutického nebo profylaktického účinku na onemocnění hrdla děložního je preferováno podání zde uvedené IRM sloučeniny. IRM sloučenina může být aplikována prostřednictvím dávkovaného přípravku nebo aplikátoru, který zajišťuje kontakt IRM sloučeniny se slizničním povrchem hrdla děložního po dobu dostatečnou k poskytnutí požadovaného terapeutického efektu. Jakékoli aplikátory zde popsané a/nebo uvedené v obrázcích mohou být použity k aplikaci IRM sloučeniny.

Navíc k již popsaným aplikátorům může být IRM sloučenina formulována jako čípek a podána intravaginálně za použití aplikátoru čípku. Vhodný čípkový aplikátor zahrnuje známé trubičkové aplikátory z kartónového papíru pro aplikaci léků do vaginální dutiny. Přípravky podle vynálezu mohou být také podány za použití aplikátorů soudkovitého typu, jako jsou například aplikátory zde popsané a/nebo uvedené na obrázcích. Příkladem vhodného aplikátoru soudkovitého typu mohou být nalezeny v patentu US Patent č. 5282789, jehož uvedení je tímto zde začleněno jako reference.

Ve volitelné formě vynálezu může být IRM sloučenina podána přímo na sliznici hrdla děložního. V jedné takové formě vynálezu může být IRM sloučenina aplikována topicky na sliznici hrdla děložního za použití přímého cervikálního aplikátoru, jak bylo dříve popsáno, nebo za použití cervikálního víčka. Jeden příklad vhodného cervikálního víčka je uveden v patentu US Patent č. 4858624, jehož uvedení je zde tímto začleněno jako reference. Vhodné IRM sloučeniny pro přímé cervikální aplikace jsou uvedeny výše a v Příkladech provedení vynálezu uvedených níže. Obecně IRM sloučenina formulovaná na základě jakýchkoli přípravků A-J v Příkladech provedení vynálezu uvedených níže může být umístěna do konkrétní oblasti cervikálního víčka, které je poté přímo aplikováno nad hrdlo děložní. Tyto přípravky mohou být také aplikovány pomocí dalších typů aplikátorových zařízení zahrnujících aplikátorová zařízení uvedená na obrázcích a zde popsaných. IRM sloučenina je volitelně formulována s viskozitní látkou, jako je například karbomer, za účelem zvýšení kontaktního času IRM sloučeniny na hrdle děložním.

Následující Příklady provedení vynálezu jsou poskytnuty, aby dále popsaly přípravky a způsoby podle vynálezu. Příklady provedení vynálezu však nejsou míněny jako omezující přípravky a způsoby.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Zhodnocení bezpečnosti, farmakokinetiky (PK) a farmakodynamiky (PD) 1-(2-metylpropyl) -1H- imidazo [4,5-c] chinolin -4- aminu (imiquimodu) aplikovaného na hrdlo děložní

Metodika

Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou, placebo kontrolovanou studii s jednou zvyšující se dávkou, v kteréžto studii bylo hodnoceno pět dávek imiquimodu. Na hrdlo děložní bylo aplikováno na dobu 8 hodin 50, 100, 150, 200 a 250 mg imiquimodu v přípravku ve formě krému. Složky krémového přípravku s imiquimodem použitým v této studii (Přípravek A) jsou uvedeny v Tabulce I níže. Každá dávková skupina byla složena z 8 jedinců (6 aktivních a 2 placebo) s dvěmi jedinci léčenými jako pilotní pacienti a zbývajících šest jedinců bylo léčeno po přijatelné odpovědi pilotních jedinců. Bezpečnost byla posuzována podle nežádoucích účinků, laboratorních testů a kolposkopie s fotodokumentací hrdla děložního před podáním dávky a 24 hodin po podání dávky a pokud bylo požadováno, i 48 hodin po podání dávky. Systémová expozice (PK) byla určena měřením imiquimodu a metabolitů během 48 hodin po podání dávky a PD odpověď byla určena analýzou séra na cytokiny: tumor nekrotizující faktor- α (TNF- α), interferon α (IFN- α), agonista receptoru pro interleukin 1 (IL-1RA), interleukin-6 (IL-6), neopterin (NPT) a 2'5' oligoadenylát syntetáza (2'5' AS) během dávkování a vybraných časů během 48 hodin po podání dávky. Statistickými testy k zhodnocení nežádoucích účinků a demografie, laboratorních testů, vitálních známek a EKG byly Fisherův exaktní test, Wilcoxon Rank-Sum test a respektive Kruskal Wallisův test. Změny cytokinů mezi skupinami s různými dávkami byly porovnány za použití Wilcoxon Rank-Sum testu a změny z výchozích hodnot byly vyhodnoceny za použití testu Spearman Rank Correlation.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto 39 obecně zdravých, chirurgicky sterilizovaných žen ve věku 18-50 let v rozmezí 25% ideální tělesné váhy. Všechny ženy měly normální výsledky výchozí kolposkopie a hraniční dyskariózu v histologii hrdla

děložního. Nežádoucí účinky byly zaznamenány u každé z 39 jedinců s mírným zvýšením teploty jako nejběžnějším nežádoucím účinkem (92%). Nebyly rozdíly mezi skupinami s ohledem na jedince, u kterých se objevily jeden nebo více nežádoucích účinků, nebo v nežádoucích účincích, které bylo možno připsat jako možné nebo pravděpodobné ve vztahu k léku. Objevily se dva závažné nežádoucí účinky, které byly interkurentními příhodami sdruženými se zlomeným kotníkem a jeho chirurgickým řešením). Byly popsány statisticky významné změny v některých laboratorních parametrech a frekvenci pulsů, které nebyly považovány za klinicky významné. Při fyzikálním vyšetření nebyly zjištěny rozdíly na EKG nebo při fyzikálním vyšetření. Pelvické a kolposkopické vyšetření odhalilo malé reakce u 2 ze 6 pacientek na dávce 250 mg se změnami hrdla děložního ve smyslu malých puchýřků nebo menších vředů. Tyto reakce vymizely během 48 hodin. Nebyly detekovány kvantifikovatelné (více než 5 ng/ml) sérové hladiny imiquimodu. Významné změny od výchozích hodnot byly patrné pro IFN a IL-6 u skupiny s dávkou 250 mg a u NPT, 2'5' AS a IL-1RA u skupiny s dávkou 150 mg, 200 mg a 250 mg.

Studie prokázala, že jednotlivé dávky imiquimodu do dávky 250 mg aplikované na hrdlo děložní po dobu 8 hodin jsou u zdravých dobrovolníků bezpečné s minimálními systémovými účinky. Cervikální aplikace dávky nad 150 mg zvyšuje systémovou koncentraci určitých cytokinů.

Tabulka 1

Složky	Přípravek A (% w/w)
Imiquimod	5,0
Kyselina isostearová	25,0
Benzyl alkohol	2,0
Cetyl alkohol	2,2
Stearyl alkohol	3,1
Bílá vazelína	3,0
Polysorbát 60	3,4
Sorbitan monostearát	0,6
Glycerin	2,0
Metyl paraben	0,2
Propyl paraben	0,02
Voda	52,98
Xantanová guma	0,5
pH	5,1
Viskozita (cps)	$0,33 \times 10^5$

Příklad 2 Příprava farmaceutické přípravku B

Tento příklad popisuje nový přípravek pro vaginální podání, který je stabilním přípravkem s vysokou viskozitou a je dobře prezervován, aby splnil kritéria EP testu prezervační účinnosti (PET). Hodnoty w/w% složek tohoto přípravku (Přípravek B) jsou uvedeny v Tabulce 2 níže.

Imiquimod byl rozpuštěn v kyselině izostearové s látkou Span 85. Pluronic F68, EDTA, Carbopol 974P, propylen glykol, kyselina sorbová a metylparaben byly rozpuštěny ve vodě. Po emulzifikaci, aby vznikla emulze vody v oleji, byl přidán hydroxid sodný, aby se dosáhlo pH zhruba 5,2. Rozmezí pH pro tento přípravek může být zhruba 4,8 až 6,0.

Tabulka 2

Složky	Přípravek B (% w/w)
Imiquimod	5,0
Kyselina isostearová	28,0
Pluronic F68	2,98
Purifikovaná voda	43,78
Carbopol 974P	1,7
Na ₂ EDTA	0,05
Propylen glykol	15
Kyselina sorbová	0,15
Metylparaben	0,15
Span 85	2,02
5N NaOH	1,17
PH	5,1
Viskozita (cps)	$6,4 \times 10^5$

Příklad 3 Příprava farmaceutických přípravků C-F

Farmaceutické Přípravky C-F byly připraveny se složkami citovanými níže v Tabulce 3. Způsob přípravy Přípravků C-F byl stejný, jako je uvedeno pro přípravu Přípravku B v Příkladu provedení vynálezu 2.

Tabulka 3

Složky	Přípravek C (% w/w)	Přípravek D (% w/w)	Přípravek E (% w/w)	Přípravek F (% w/w)
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
Purifikovaná voda	69,05	48,30	56,25	46,75
Carbopol 974P	2,8	2,10	2,5	1,80
Na ₂ EDTA	0,05	0,05	0,05	0,05
Propylen glykol	15,0	15,0	15,0	15,0
Kyselina sorbová	0,15	0,15	0,15	0,15
Metylparaben	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)	5,8 x 10 ⁵	8,8 x 10 ⁵	10,0 x 10 ⁵	10,0 x 10 ⁵

Příklad 4 Transport imiquimodu přes kůži myši zbavené srsti ze dvou přípravků A a B obsahujících 5% w/w imiquimodu.

Obrázek 16 je grafem výsledků penetračních studií s imiquimodem s Přípravky A a B z Příkladů provedení vynálezu 1 a 2 za použití kůže myši zbavené srsti podle postupu popsaného v patentu US Patent č. 5238944, jehož celé uvedení je zde tímto začleněno jako reference.

Ve stručnosti byla myši kůže zbavená srsti odstraněna samicím myši bez srsti, které byly staré 5 až 7 týdnů (dostupné od společnosti Charles River). Kůže byla udržována

na ledu až do použití. Myší kůže byla připevněna na typ difúzní cely uvedený v patentu US Patent č. 5238944. Myší kůže byla připevněna epidermální stranou nahoru mezi horní a dolní části cely, které byly udržovány pospolu prostřednictvím svorky s kulovým kloubem.

Část cely pod připevněnou kůží byla zcela naplněna pomocí 0,1 N HCl receptorovou tekutinou, takže receptorová tekutina byla v kontaktu s kůží. Receptorová tekutina byla promíchávána za použití magnetického míchadla a magnetického míchacího zařízení.

Přibližně 100 ± 5 mg přípravku, který měl být testován, bylo aplikováno na epidermální (horní) vrstvu kůže, aby došlo k pokrytí homogenní vrstvou pouze oblasti kůže, která by byla v kontaktu s receptorovou tekutinou, když byla kůže připevněna na difúzní celu. Přípravky byly aplikovány na kůži před časem přidání receptorové tekutiny do cely pod kůží.

Cela byla poté umístěna do komory s konstantní teplotou (31°C). K udržení konstantní teploty využívala komora tepelný výměník spřažený s lázní s konstantní teplotou s ventilátorem k cirkulaci vzduchu. Receptorová tekutina byla promíchávána prostřednictvím magnetického míchadla během experimentu, aby se zajistila uniformita vzorku a snížení difúzní bariérové vrstvy na dermální straně kůže. Ve specifikovaných časových intervalech (1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodin) byl celý objem receptorové tekutiny odebrán a okamžitě nahrazen čerstvou receptorovou tekutinou. Odebraná receptorová tekutina byla analyzována na obsah imiquimodu konvenční vysokotlakou chromatografií za následujících podmínek:

Detektor: UV při 258 nm; Mobilní fáze: 25/75 acetonitril/voda obsahující 1% triethylamin, 0,2% 1-octan sulfonát s pH upraveným na 2,0 pomocí H_3PO_4 ; Stacionární fáze: C8 Zorbax RX-

C8 5 u; Průtok: 2 ml/min; Doba chromatografie: přibližně 10 minut.

Kumulativní množství penetrace byly vyneseny proti času, aby došlo k získání ustáleného stavu.

Příklad 5 Transport imiquimodu přes kůži nahé myši z přípravků C-F obsahujících 1% w/w a 3% w/w imiquimodu s různými koncentracemi kyseliny izostearové (ISA).

Tabulka 4 níže poskytuje koncentrace imiquimodu, kyseliny isostearové, viskozitu, pH a ustáleného stavu (ug/hodinu) Přípravků C-F přes kůži nahé myši.

Výsledky jsou uvedeny v grafu na Obr. 17. Postup použitý ke studiu penetrace kůži byl stejný, jako je uveden v Příkladu provedení vynálezu 4.

Tabulka 4

Přípravek	Koncentrace IRM (% w/w)	Koncentrace ISA (%w/w)	Viskozita (x 10 ⁵ cps)	Ustálený stav (ug/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

Příklad 6 Srovnání farmakokinetik imiquimodu u potkanů po vaginální aplikaci jedné dávky přípravku A a přípravku B

Sérové koncentrace imiquimodu versus časové profily byly porovnány u potkanů po ovariectomii po jedné intravaginální dávce Přípravku A nebo Přípravku B. Dva 5% w/w přípravky byly podávány v dávce 35 mg/kg. Po podání přípravku byl každému potkanu připnut límec, aby se zabránilo odstranění přípravku lízáním. Zhruba po šesti hodinách byla provedena laváž vagíny a límce byly odstraněny. Byly odebrány vzorky krve před

podáním dávky a 0,5, 1, 2, 3, 4 a 24 hodin po podání dávky. Vlivem vyšší viskozity Přípravku B bylo intravaginální podání potkanům významně snadnější a retence Přípravku B byla lepší než Přípravku A.

Sérum bylo analyzováno na imiquimod pomocí HPLC. Průměrné koncentrace imiquimodu v séru versus čas jsou uvedeny na Obr. 18. Čas k dosažení maximálních sérových koncentrací imiquimodu (T_{max}) byl podobný (1 hodina) pro oba přípravky. Maximální koncentrace imiquimodu (C_{max}) pro Přípravek B byla však přibližně 1,6 krát vyšší než pro Přípravek A a příslušná oblast pod křivkou versus čas (AUC) byla 3,3 krát větší (Obr 19A a 19B). Na základě těchto údajů byl rozsah absorpce imiquimodu větší z Přípravku B než z Přípravku A.

Příklad 7 Příprava farmaceutického přípravku G

Váhová procenta (w/w) složek pro Přípravek G jsou uvedena v Tabulce 5. Olejová fáze byla připravena následujícím způsobem. Imiquimod (20,0 g) byl pomalu za promíchávání přidán do izostearoé kyseliny (3000 g). Směs byla promíchávána a zahřívána, jak bylo nutné, do 55°C, aby se usnadnila disoluce imiquimodu. Po dosažení disoluce bylo zahřívání vypnuto. Byl přidán sorbitan trioleát (200 g), který byl důkladně promíchán. Za promíchávání byl pomalu přidán karbomer 974. V promíchávání bylo pokračováno až do doby, kdy byl karbomer homogenně dispergován v olejové fázi. Olejová fáze byla poté ochlazená na teplotu méně než 30°C.

Vodná fáze byla připravena následujícím způsobem. K propylen glykolu (1000 g) byly za promíchávání přidány kyselina sorbová (30,0 g) a metylparaben (40,0 g). Výsledná směs byla promíchána a jemně zahřívána (pod 45°C) až do získání roztoku. Zdroj tepla byl odstraněn. K roztoku byl přidán polaxamer 188 (500 g). Výsledná směs byla promíchávána, až byl polaxamer

dostatečně vlhký. Výsledný produkt byl poté přidán k roztoku edetátu sodného (10,0 g) v purifikované vodě (13950 g). Výsledná směs byla promíchávána až do získání čistého roztoku.

Roztok hydroxidu sodného byl připraven rozpuštěním pelet hydroxidu (50 g) v purifikované vodě (1000 g).

Do vodné fáze byla přidána olejová fáze a poté byl přidán roztok hydroxidu sodného. Výsledná směs byla promíchávána po dobu minimálně 30 minut až do získání jemného a jasného krému. Bylo určeno pH a upraveno, pokud to bylo nutné, na pH 5,6-5,8 pomocí roztoku hydroxidu sodného.

Příklad 8 Příprava farmaceutických přípravků H-J

Farmaceutické přípravky C-F byly připraveny za použití způsobu z Příkladu 7. Váhová procenta (w/w) složek v přípravcích jsou uvedena v Tabulce 5 níže.

Tabulka 5

Složky	G (% w/w)	H(% w/w)	I(% w/w)	J(% w/w)
Kyselina isostearová	15,0	15,0	15,0	18,0
Imiquimod	0,1	0,5	1,5	3,0
Sorbitan trioleát	1,0	1,0	1,0	1,0
Propylen glykol	5,0	5,0	5,0	5,0
Kyselina sorbová	0,15	0,15	0,15	0,15
Metylparaben	0,20	0,20	0,20	0,20
Purifikovaná voda	75,00	74,60	73,60	69,1
Edetát sodný	0,05	0,05	0,05	0,05
Polaxamer 188	2,50	2,50	2,50	2,50
Karbomer 974	1,00	1,00	1,00	1,00
Hydroxid sodný	qs	qs	qs	qs
Celkové (w/w)	% 100	100	100	100

Proto bude z předcházející diskuse oceněno, že imidazochinolinové aminy, imidazopyridinové aminy, 6,7 fúzované cykloalkylimidazopyridinové aminy a 1,2 můstkem spojené imidazochinolinové aminy mohou být prospěšné pro léčbu onemocnění sdružených se sliznicemi včetně dysplázie hrdla děložního. Navíc mohou být uvedené farmaceutické přípravky obzvláště výhodné pro topické podání IRM sloučeniny na slizniční povrch.

Z předcházejícího detailního popisu a příkladů bude zřejmé, že u sloučenin, přípravků, zařízení, systémů a způsobů zde

uvedených mohou být provedeny modifikace a varianty. Další formy vynálezu budou zřejmé osobám znalým oboru. Je zamýšleno, že specifikace a příklady provedení vynálezu mají být považovány pouze jako ilustrující.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Systém pro léčbu onemocnění sdruženého se slizničním povrchem, kde systém obsahuje:
sloučeninu modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, 1,2 můstkem spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, a
aplikační zařízení pro aplikaci IRM sloučeniny na povrch sliznice.
2. Systém podle patentového nároku 1, kde IRM sloučeninou je 1-(2-metylpropyl) -1H- imidazo [4,5-c] -chinolin -4- amin.
3. Systém podle patentového nároku 1, kde IRM sloučeninou je 4-amino - α,α - dimethyl -2- etoxymethyl -1H- imidazo [4,5-c] - chinolin -1- etanol
4. Systém podle patentového nároku 1, kde systém dále obsahuje farmaceutický přípravek obsahující:
IRM sloučeninu;
mastnou kyselinu; a
prezervační systém obsahující propylen glykol.
5. Systém podle patentového nároku 1, kde aplikátorové zařízení je předplněno terapeuticky účinným množstvím IRM sloučeniny.
6. Systém podle patentového nároku 1, kde IRM sloučenina je obsažena v nádobce oddělené od zařízení.
7. Systém podle patentového nároku 1 dále obsahující značky na aplikátorovém zařízení, které pomáhají uživateli určit množství IRM sloučeniny v aplikátorovém zařízení.
8. Systém podle patentového nároku 1, kde onemocněním sdruženým se slizničním povrchem je dysplázie hrdla děložního.
9. Systém podle patentového nároku 1, kde slizničním povrchem je hrdlo děložní.

10. Systém podle patentového nároku 9, kde slizniční povrch je na vaginální části hrdla děložního.
11. Systém podle patentového nároku 10, kde onemocněním sdruženým se slizničním povrchem je intraepiteliální neoplázie hrdla děložního.
12. Systém podle patentového nároku 1, kde aplikátorové zařízení obsahuje:
dutou trubičku s distálním transportním koncem a proximálním koncem; a
píst posunovatelný v trubičce.
13. Systém podle patentového nároku 12, dále obsahující prvek konfigurovaný, aby způsobil pohyb pístu směrem k distálnímu konci.
14. Systém podle patentového nároku 13, kde zařízení je konfigurováno, aby omezilo retrakční pohyb prvku směrem k proximálnímu konci, když je píst umístěn v blízkosti distálního konce.
15. Systém podle patentového nároku 13, kde je píst odstranitelně spojen s prvkem.
16. Systém podle patentového nároku 13, kde je prvek posunovatelně umístěn v duté trubičce.
17. Systém podle patentového nároku 12 dále obsahující zarážku omezující retrakční pohyb pístu směrem k proximálnímu konci.
18. Systém podle patentového nároku 12, kde píst obsahuje část přesahující z distálního konce, když je píst umístěn v největší vzdálenosti od proximálního konce.
19. Systém podle patentového nároku 12, kde je distální konec kuželovitě zúžen na svém vnějším povrchu.
20. Systém podle patentového nároku 13, kde má prvek délku kratší, než je vzdálenost mezi proximálním koncem a pístem, je-li píst umístěn nejvzdáleněji od proximálního konce.
21. Systém pro léčbu onemocnění sdruženého se slizničním povrchem, kde systém obsahuje:

sloučeninu modifikující imunitní odpověď (IRM) vybranou z imidazochinolinových aminů, imidazopyridinových aminů, 6,7 fúzovaných cykloalkylimidazopyridinových aminů, imidazonaftyridinových aminů, oxazolochinolinových aminů, thiazolochinolinových aminů, 1,2 můstkem spojených imidazochinolinových aminů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, a aplikační zařízení pro aplikaci IRM sloučeniny na povrch sliznice.

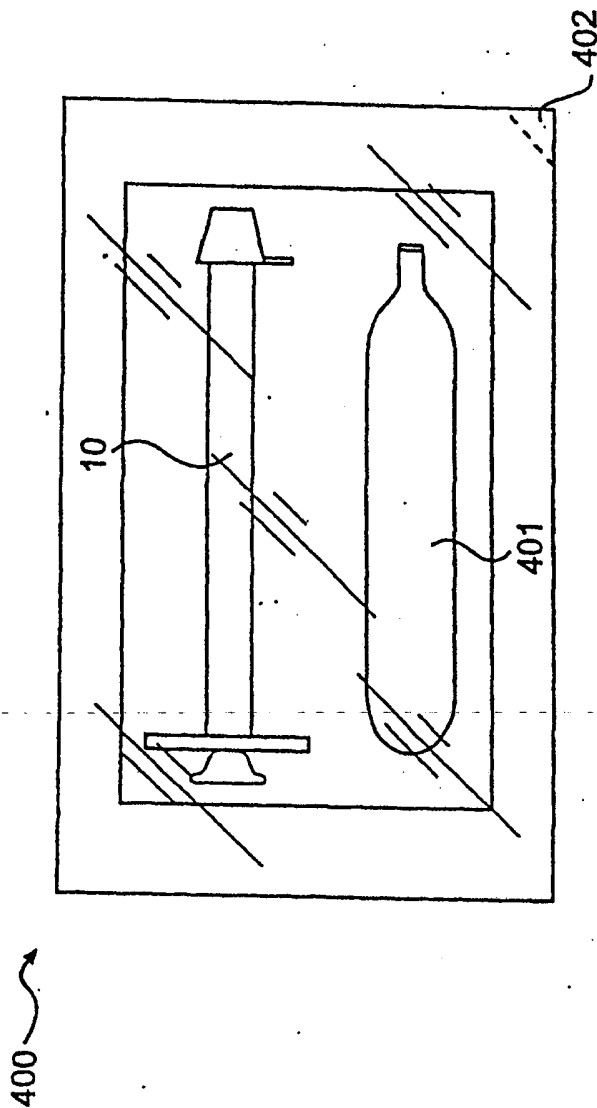
22. Systém podle patentového nároku 21, kde IRM sloučeninou je 1-(2-metylpropyl) -1H- imidazo [4,5-c] -chinolin -4- amin.
23. Systém podle patentového nároku 21, kde IRM sloučeninou je 4-amino - α,α - dimetyl -2- etoxymetyl -1H- imidazo [4,5-c] - chinolin -1- etanol.
24. Systém podle patentového nároku 21, kde IRM sloučeninou je 2-propyl [1,3]] thiazolo [4,5-c] -chinolin -4- amin.
25. Systém podle patentového nároku 21, kde systém dále obsahuje farmaceutický přípravek obsahující:
 - IRM sloučeninu;
 - alespoň jednu mastnou kyselinu; a
 - prezervační systém obsahující propylen glykol.
26. Systém podle patentového nároku 21, kde aplikátorové zařízení je předplněno terapeuticky účinným množstvím IRM sloučeniny.
27. Systém podle patentového nároku 21, kde IRM sloučenina je obsažena v nádobce oddělené od zařízení.
28. Systém podle patentového nároku 21 dále obsahující značky na aplikátorovém zařízení, které pomáhají uživateli určit množství IRM sloučeniny v aplikátorovém zařízení.
29. Systém podle patentového nároku 21, kde onemocněním sdruženým se slizničním povrchem je dysplázie hrdla děložního.
30. Systém podle patentového nároku 21, kde slizničním povrchem je hrdlo děložní.

31. Systém podle patentového nároku 30, kde slizniční povrch je na vaginální části hrdla děložního.
32. Systém podle patentového nároku 31, kde onemocněním sdruženým se slizničním povrchem je intraepiteliální neoplázie hrdla děložního.
33. Systém podle patentového nároku 21, kde aplikátorové zařízení obsahuje:
dutou trubičku s distálním transportním koncem a proximálním koncem; a
píst posunovatelný v trubičce.
34. Systém podle patentového nároku 12, dále obsahující prvek konfigurovaný, aby způsobil pohyb pístu směrem k distálnímu konci.
35. Systém podle patentového nároku 34, kde zařízení je konfigurováno, aby omezilo retrakční pohyb prvku směrem k proximálnímu konci, když je píst umístěn v blízkosti distálního konce.
36. Systém podle patentového nároku 34, kde je píst odstranitelně spřažen s prvkem.
37. Systém podle patentového nároku 34, kde je prvek posunovatelně umístěn v duté trubičce.
38. Systém podle patentového nároku 33 dále obsahující zarážku omezující retrakční pohyb pístu směrem k proximálnímu konci.
39. Systém podle patentového nároku 33, kde píst obsahuje část přesahující z distálního konce, když je píst umístěn v největší vzdálenosti od proximálního konce.
40. Systém podle patentového nároku 33, kde je distální konec kuželovitě zúžen na svém vnějším povrchu.
41. Systém podle patentového nároku 34, kde má prvek délku kratší, než je vzdálenost mezi proximálním koncem a pístem, je-li píst umístěn nejvzdáleněji od proximálního konce.

03.03.03

1/12

2002-4175

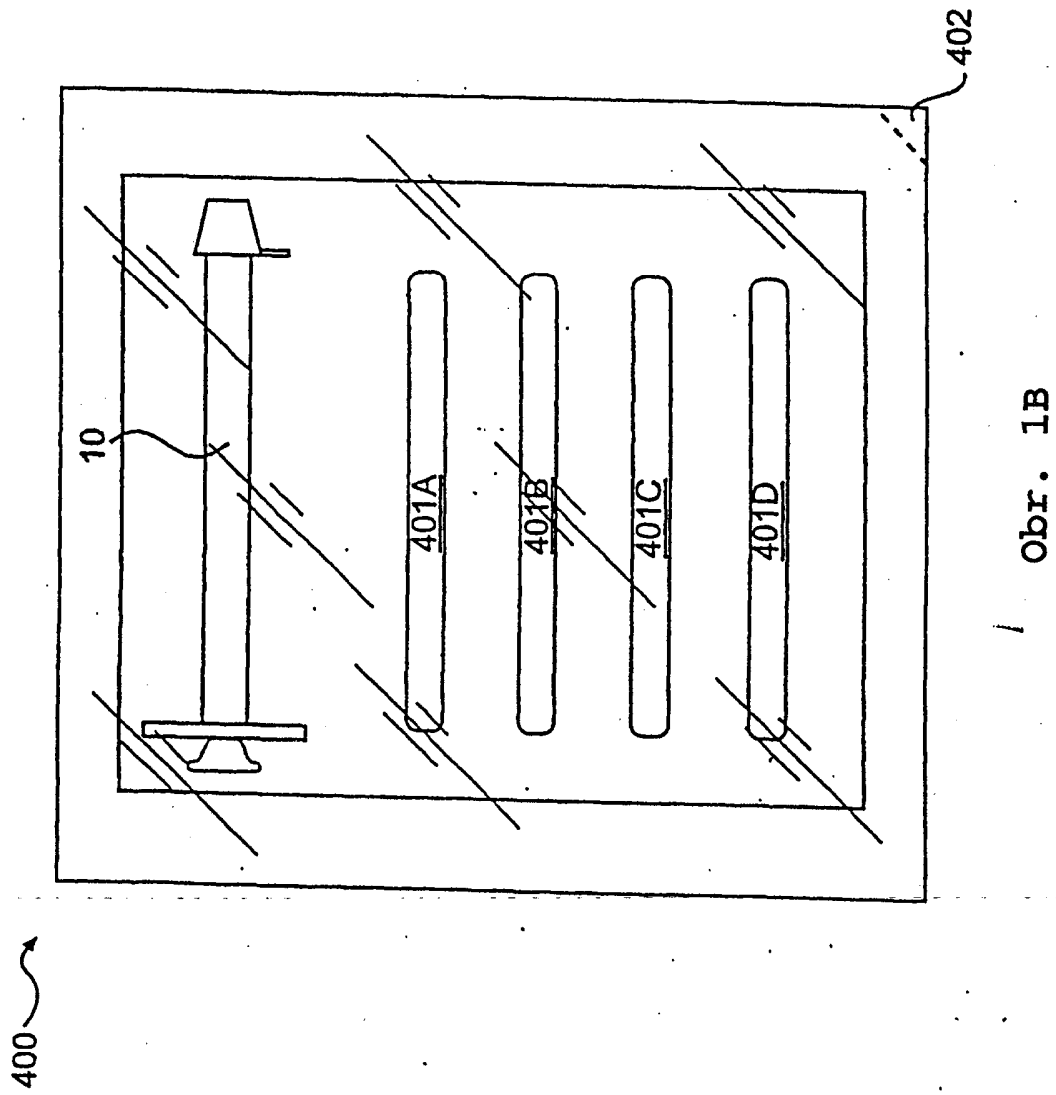


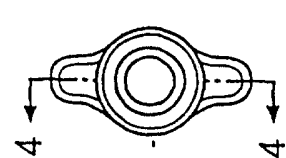
Obv. 1A

03.03.03

2002-4175

2/12



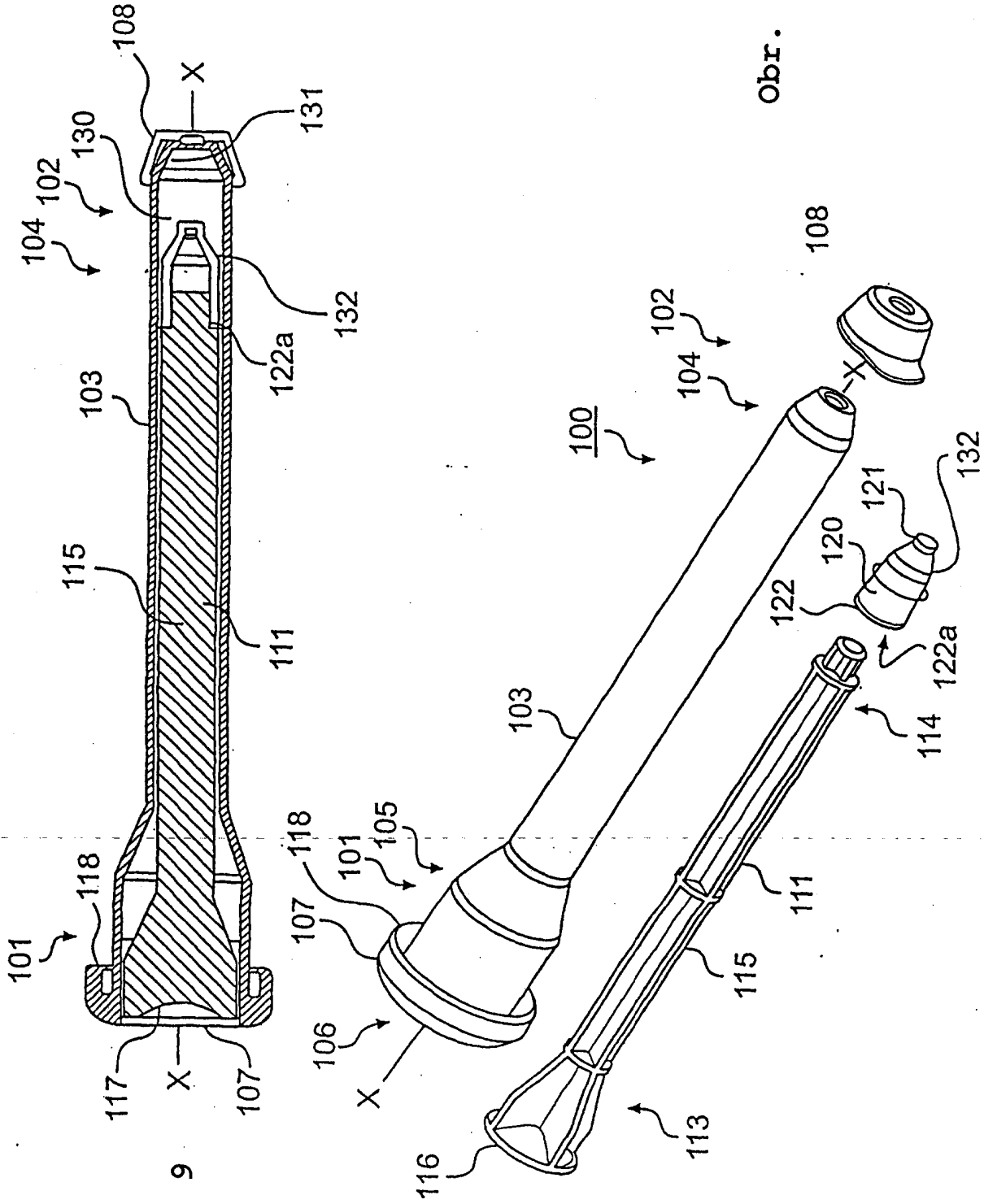


03.03.03

2002-4175

5/12

Obr. 8

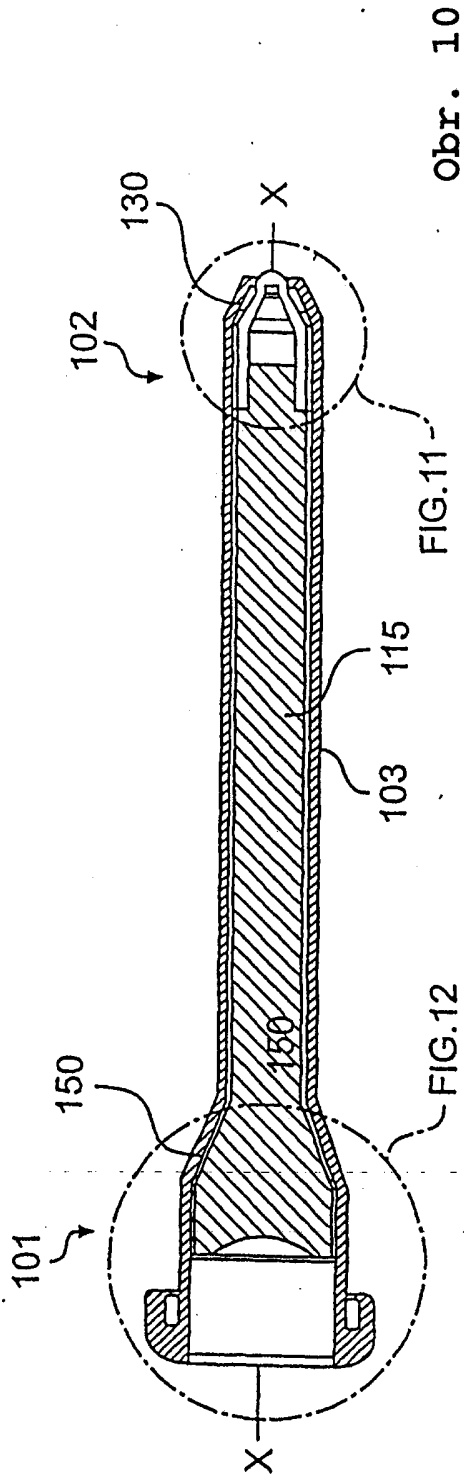


Obr. 9

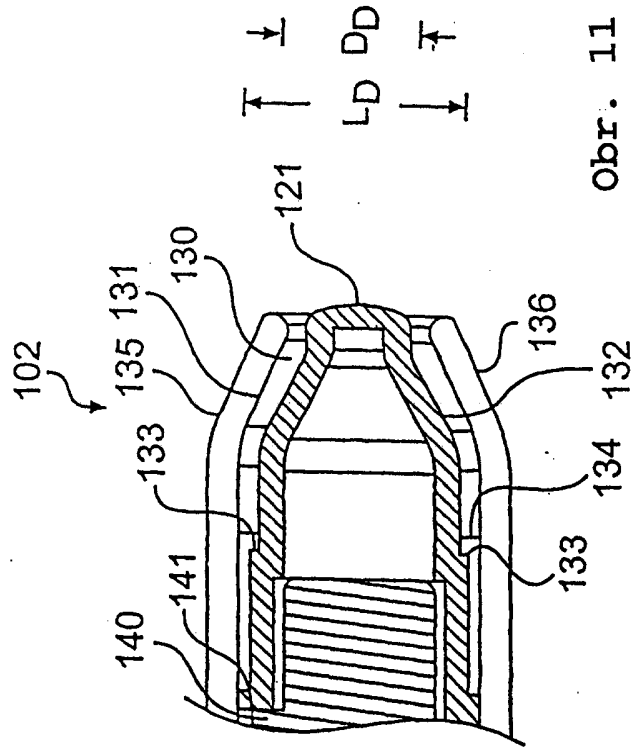
03.03.03

200A-4175

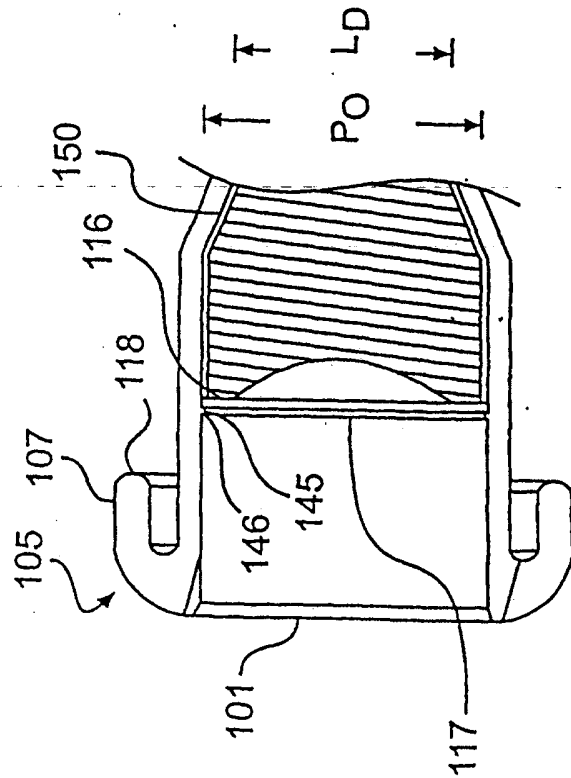
6/12



Obr. 10



Obr. 11

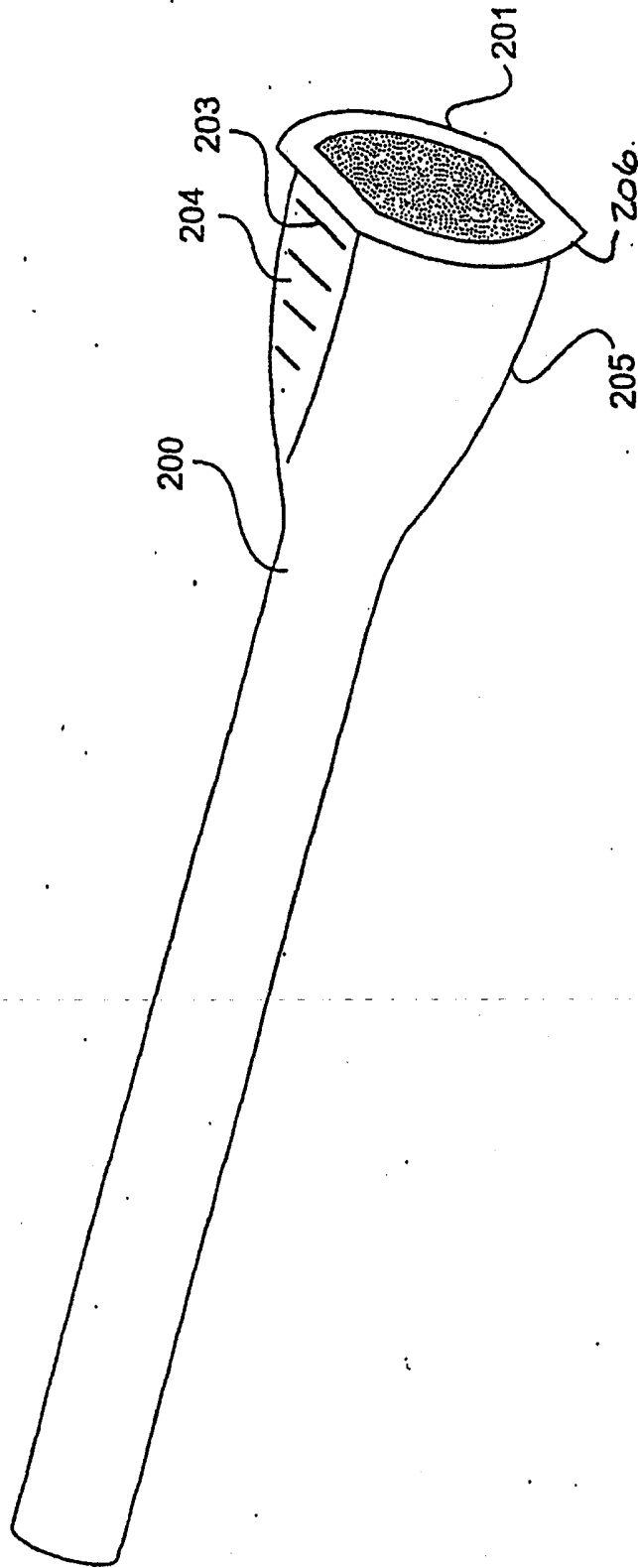


Obr. 12

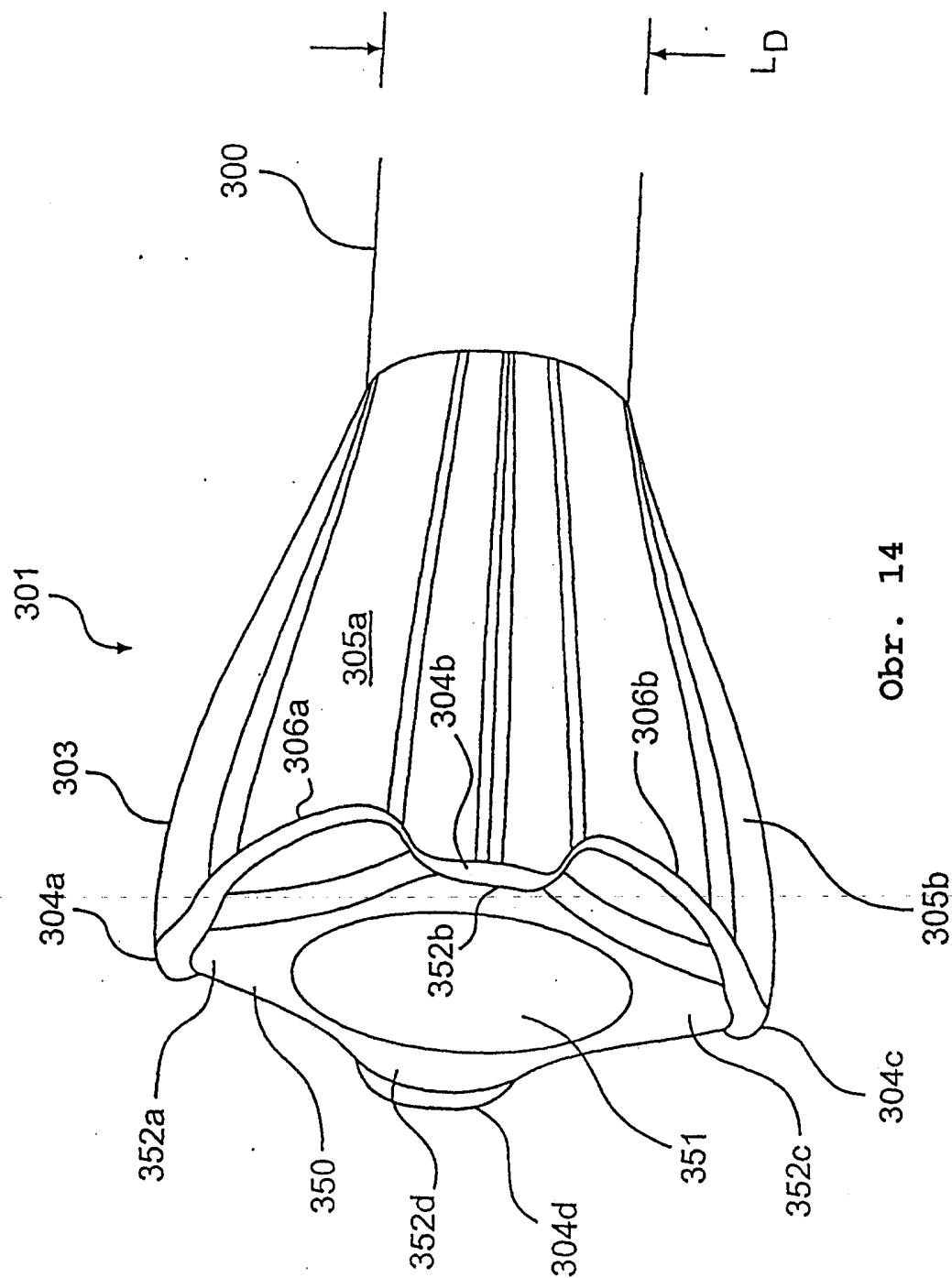
03.03.03

2002-4175

7/12



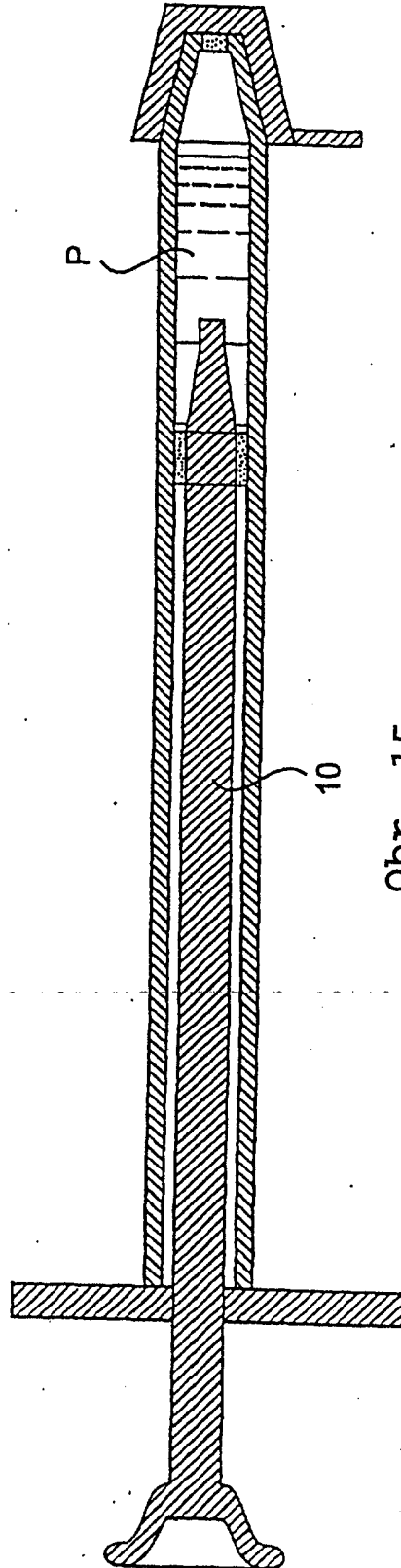
Obv. 13



03.03.03

2002-4175

9/12

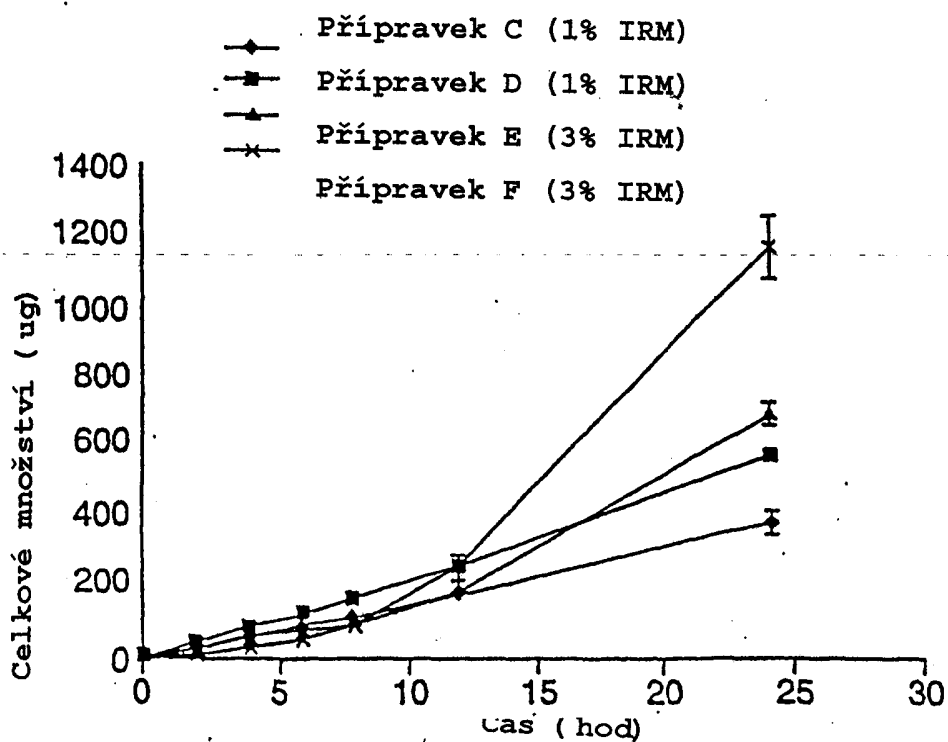
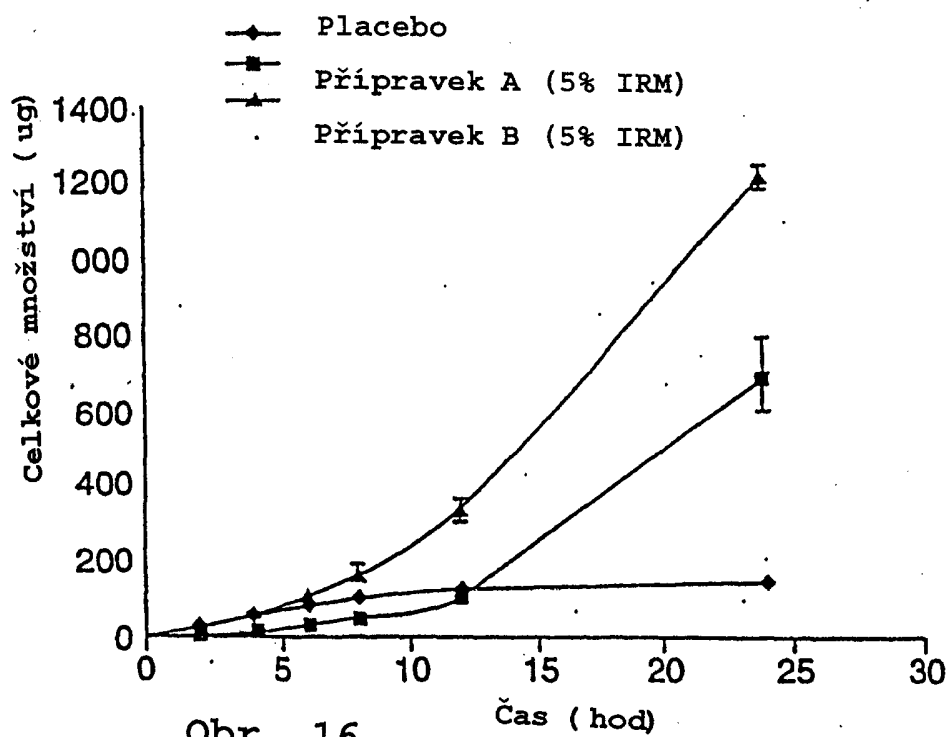


Obr. 15

03.03.03

2002-4175

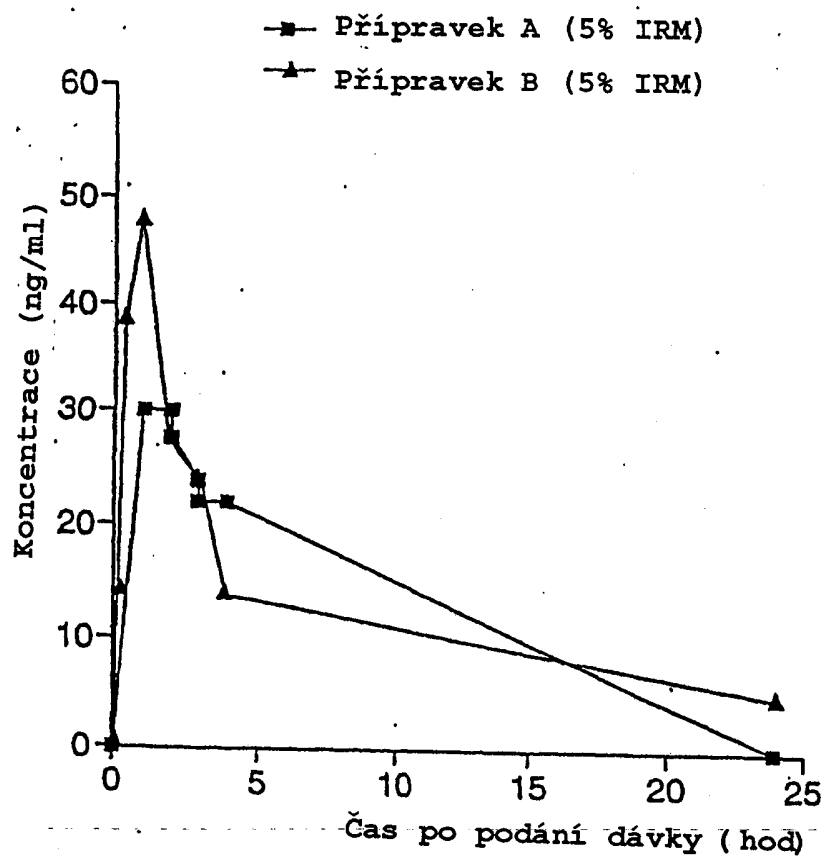
10/12



03.03.03

2002-4175

11/12

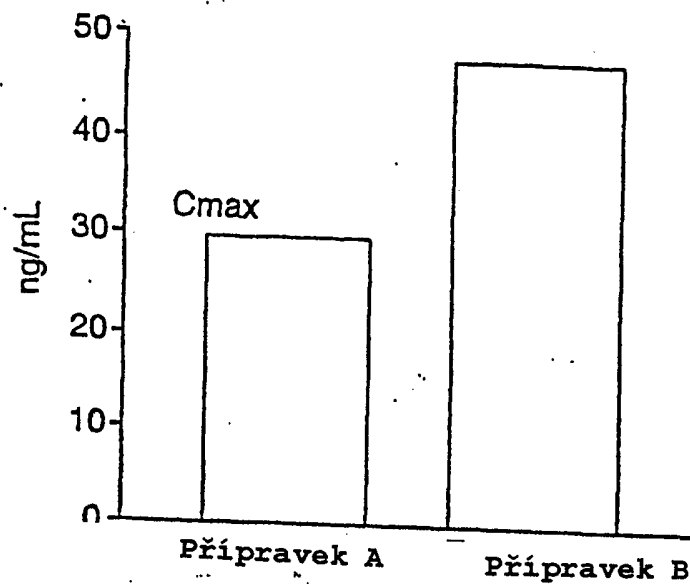


Obr. 18

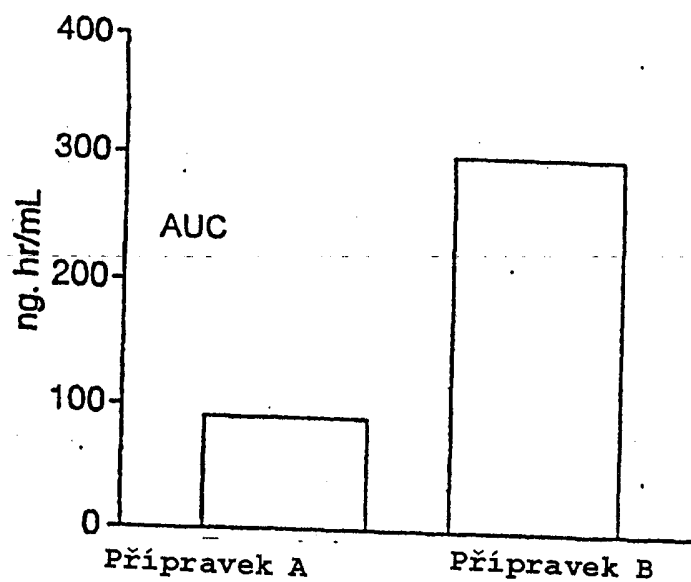
03.03.03

2002-417T

12/12



Obr. 19A



Obr. 19B