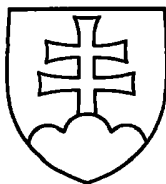


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 04.09.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/058 218
(32) Dátum priority: 09.09.1997
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/18337, 04.09.1998

(21) Číslo dokumentu:

340-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61K 31/557

(71) Prihlasovateľ: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati, OH, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Hartke James Richard, West Chester, OH, US;
Lundy Mark Walden, Cincinnati, OH, US;
DeLong Mitchell Anthony, West Chester, OH, US;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Použitie látky primárne stimulujúcej v osteoblastiach pacienta biochemickej dráhy proteínkinázy C/ vnútrobunkového vápnika

(57) Anotácia:
Použitie látky primárne stimulujúcej v osteoblastiach pacienta biochemickej dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika na výrobu lieku na liečbu rôznych druhov kostných porúch, ako sú osteoporózy, osteoartritída, Pagetova choroba, mäkčutie kostí, kostné zlomeniny. Táto látka je prevažne FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje a je selektívny na FP receptor, uvádza sa analóg prostaglandínov.

Použitie látky primárne stimulujúcej v osteoblastoch pacienta biochemickej dráhy proteínkinázy C/ vnútrobunkového vápnika.

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových spôsobov ako zvýšiť objem kosti, ktoré spočívajú v aktivácii biochemických dráh proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika v osteoblastoch dotyčného jedinca. Tento vynález sa ďalej týka spôsobu liečenia alebo prevencie porúch kostí, ktorý spočíva v tom, že aktivácia nastáva po podaní FP agonistu.

Doterajší stav techniky

U osôb s osteoporózou sa vyvíja v procese kostnej prestavby nerovnováha, pri ktorej sa kosť resorbuje väčšou rýchlosťou než sa vytvára. Aj keď sa táto nerovnováha objavuje v akomsi rozsahu u väčšiny jedincov, ako u mužov, tak aj u žien v priebehu ich starnutia, je omnoho vážnejšia a vzniká v mladšom veku obzvlášť u tých osôb s osteoporózou, u ktorých sa vyvinie postmenopauzová forma tohto stavu. Urýchlená strata kostnej hmoty môže nastať tiež následkom podávania liekov, ako sú kortikosteroidy, následkom dlhodobého pobytu na lôžku, následkom dlhodobého nepoužívania končatín a vplyvom beztiaže. Následkom tejto straty kostnej hmoty je kompletne odstránenie výstuže a schátranie kostnej architektúry, takže u zvyšnej kosti sa neúmerne zníži jej pevnosť.

Je známe, že aby sa kosti vrátila kompletne jej normálna pevnosť, musí sa vytvoriť nová výstuž, aby nastala obnova

architektúry a zväčšenie kostnej hmoty. Ďalej je známe, že pokiaľ je obnova normálnej architektúry kosti spojená nielen so zväčšením pevnosti, ale tiež s návratom normálnej tuhosti a schopnosti absorbovať náraz, je kosť menej náchylná na zlomenie. Jedinci trpiaci inými kostnými poruchami ako je osteoartritída, Pagetova choroba, choroba ozubice a zlomeniny, môžu mať taktiež prospech z liečby, ktorá obnoví kostnú hmotu a normálnu architektúru kosti.

Vykonal sa mnoho pokusov liečiť kostné poruchy množstvom farmakologických prípravkov, pričom cieľom bolo buď spomaliť ďalší úbytok kosti alebo vytvoriť prírastok kostnej hmoty. Existujú antiresorbčné prípravky ako sú difornany, ktoré len spomaľujú ďalší úbytok kosti. Ďalej sú známe kostné anabolické prípravky ako sú PTH a PGE_2 . Avšak žiadny z týchto prípravkov nevytvára kosť, ktorá je do veľkej miery podobná, napr. štrukturálne alebo architektonicky takému typu kosti, ku ktorej došlo ku strate.

O PTH a PGE_2 je známe, že stimulujú aj cAMP, aj biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika. Všeobecne sa uvažuje, že stimulácia biochemickej dráhy cAMP je nevyhnutná a môže byť postačujúca pre rast kosti. Toto presvedčenie je založené prínajmenšom čiastočne na pozorovaní, že analógy PTH, ktoré len zvyšujú cAMP, zvyšujú aj hrúbku výstuže, zatiaľčo analógy PTH, ktoré len zvyšujú PKC/ C^{++} , nezväčšujú hmotu kosti. Toto presvedčenie je ďalej založené na pozorovaní, že analógy PGE_2 , ktoré selektívne stimulujú EP2 receptor, ktorý je primárne zviazaný s biochemickou dráhou cAMP, zväčšujú hmotu kosti. PCT publikácia WO 98/27976.

Okrem tvorby kosti, ktorá v podstate nie je podobná typu kosti, ku ktorej strate došlo, tieto známe anabolické prípravky ako sú PTH a PGE₂, majú niektoré nevýhody, ktoré obmedzujú ich vhodnosť pre systémové podávanie. Napríklad aj keď prostaglandíny sú charakterizované svojou aktivitou na určitom prostaglandínovom receptore, ich aktivita nie je obmedzená na jediný prostaglandínový receptor. Tiež je známe, že systémové podávanie prostaglandínov spôsobuje vedľajšie účinky, ako je zápal, taktiež povrchové podráždenie, sťah hladkého svala, sťahy priedušiek a sťahy ciev. Systémové podávanie neselektívnych prostaglandínových analógov môže takisto spôsobovať vedľajšie účinky.

Teda stále trvá potreba vyvinúť taký spôsob nahradenia kosti, ktorého výsledkom je kosť v podstate podobná, štrukturálne a architektonicky takému typu kosti, ku ktorej strate došlo.

Podstata vynálezu

Neočakávane sa zistilo, že látky, ktoré primárne aktivujú biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkvého vápania v osteoblastoch, významne zdokonaľujú kvalitu kosti v porovnaní s inými anabolickými látkami. Zvlášť výhodnými látkami sú tie látky, ktoré sú selektívne pre FP receptory. Zvlášť výhodnými látkami, selektívnymi pre FP receptory sú FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú. Zvlášť výhodnými FP agonistami, ktoré sa prirodzene nevyskytujú sú tie, ktoré selektujú FP receptor medzi inými excitačnými prostaglandínovými receptormi v pomere aspoň 1:10, výhodnejšie najmenej 1:20 a najvýhodnejšie najmenej 1:50.

Stále viac sa uprednostňujú prirodzene sa nevyskytujúce FP agonisty, selektujúce FP receptro medzi všetkými inými prostanoïdovými receptormi v pomere najmenej 1:10, výhodnejšie 1:20 a najvýhodnejšie aspoň 1:50.

Ďalej sa zistilo, že látky, ktoré primárne aktivujú biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobnkového vápnika v osteoblastoch, zvyšujú množstvo výstuže tým, že vytvárajú výstuž novú, zvyšujú objem kosti a jej hmotu, pričom udržuú normálnu rýchlosť kostnej premeny a zvýšenú tvorbu kosti na vnútornom povrchu kosti bez toho, aby sa odstraňovala kosť z existujúceho vonkajšieho povrchu.

Predkladaný vynález je teda zameraný na metódy zväčšujúce objem kosti, zväčšujúce objem výstuže a liečiace poruchy kosti tým, že primárne aktivujú biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobnkového vápnika v osteoblastoch.

Predkladaný vynález sa zameriava na metódy zvyšovania objemu kosti, metódy zväčšujúce množstvo výstuže a na metódy liečby porúch kosti tým, že sa primárne aktivujú biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobnkového vápnika v osteoblastoch („biochemické dráhy PKC/C++“).

Definícia a používanie termínov

Termín „aktivuje biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobnkového vápnika v osteoblastoch jedinca“ tak, ako sa tu používa, znamená aktiváciu Gq rodiny proteínov spojených so siedmimi transmembránovými receptorovými proteínmi, ktoré začínajú vnútrobnkovú kaskádu obsahujúcu aj proteínkinázu C (PKC), aj Ca⁺⁺.

Termín „anabolický prípravok“ tak, ako sa tu používa, znamená prípravok, ktorý vedie ku zväčšovaniu kosti.

Termín „kostná porucha“ tak, ako sa tu používa, znamená potrebu opravy kosti alebo jej zámenu. Medzi stavy, pri ktorých môže vzniknúť potreba opravy kosti alebo jej zámény patrí: osteoporóza (vrátane osteoporózy po menopauze, mužské a ženské starecké osteoporózy a osteoporózy navodené kortikosteroidmi), osteoartritída, Pagetova choroba, mäknutie kostí, mnohopočetný myóm a iné formy rakoviny, dlhodobý pobyt na lôžku, dlhodobé nepoužívanie končatín, anorexia, beztláž, vonkajšia a vnútorná nedostatočnosť pohlavných žliaz, kostná zlomenina, kostný pakíb, poškodenie, implantácia protézy a podobné.

Termín „rýchlosť kostnej premeny“ tak, ako sa tu používa, znamená množstvo resorbovanej kosti a množstvo vytvorenej kosti za jednotku času, namerané alebo hodnotené pomocou inkorporácie fluorescenčných značiek do kosti, fluorescenčnej a svetelnej mikroskopie a histomorfometrických techník alebo meraním ukazovateľov kostného metabolizmu. Napríklad jedinec môže resorbovať a nahradiť (látková výmena) približne 3% svojej kostry v priebehu obdobia troch mesiacov. Ďalší popis histomorfometrických techník je možné nájsť v Bone Histomorphometry 1994, od Eriksen a kol., Raven Press.

Termín „excitačný prostaglandínový receptor“ tak, ako sa tu používa, znamená prostanodidové receptory, ktoré spôsobujú sťah hladkého svala alebo uvoľnenie vnútorných zásob vápnika. Medzi takéto receptory patria okrem iného FP, EP₁, EP₂, TP₁ a TP₂.

Termín „FP“ tak, ako sa tu používa, je skratka pre F prostanoid.

Termín „FP agonist“ tak, ako sa tu používa, znamená zlúčeninu s afinitou k FP receptoru, ktorá má za následok

merateľnú biologickú aktivitu (okrem iného tiež zvýšenie hladiny vnútrobunkového vápnika alebo sťah hladkého svalu) v bunkách, tkanivách alebo organizmoch, ktoré obsahujú FP receptor. Testy celých buniek, tkanív a organizmov, ktoré preukazujú FP aktivitu zlúčenín sú v odbore dobre známe. Zvlášť užitočným testom je test R-SATTM, popísaný v Brann a kol., J. Biomole. Screen, zv. 1, č. 1, 1996.

Termín „FP receptor“ tak, ako sa tu používa, znamená známe ľudské FP receptory, ich zostrihové varianty a ešte nepopísané receptory, ktoré prednostne viažu PGF_{2α}. Ľudský FP receptor je popísaný v PCT publikácii WO 95/00551.

Termín „merateľný“ tak, ako sa tu používa, znamená, že biologický účinok je reprodukovateľný, a zároveň významne odlišný od variability počiatočného stavu v teste.

Termín „prirodzene sa nevyskytuje“ tak, ako sa tu používa, znamená zlúčeninu, ktorá nemá v cicavcov biologické deriváty.

Termín „osteoblastický“ tak, ako sa tu používa, označuje bunky osteoblastickej línie, ktorá zahŕňa prekursorov alebo zakladateľské bunky, pre-osteoblasty, osteoblasty, bunky kostnej výstelky a osteocyty.

Termín „primárne“ tak, ako sa tu používa, znamená, že látka prednostne aktivuje biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika v osteoblastoch oproti biochemickej dráhe cAMP. Prednostnú aktiváciu biochemických dráh PKC/C++ oproti biochemickej dráhe cAMP je možné merať pomocou rôznych testov. Napríklad koncentrácia vnútrobunkového Ca⁺⁺ sa môže merať testom s indikátorom vápnika Fura-2, popísaným v „Molekulárna biológia bunky“ (The Molecular Biology of the Cell), vyd. Albers a kol., Garland Publishing, 1994, str.

183m a vnútrobunkový cAMP sa môže merať testom popísaným v „Základy biológie kostí“ (The principles of bone biology), vyd. J. Bilezikian a kol., Academic Press, 1996, str. 1205. Pre poskytnutie priameho porovnania týchto dvoch biochemických dráh je aktivačný pomer 1 definovaný ako 100% maximálnej aktivácie biochemických dráh PKC/Ca^{++} pomocou PGE_2 delené 100% maximálnej aktivácie biochemickej dráhy cAMP pomocou PGE_2 . Koncentrácie PGE_2 požadované pre dosiahnutie maximálnej aktivácie sa môžu líšiť v rozmedzí až dvoch rádo. Prednostná aktivácia by potom reprezentovala zvýšenie tohto pomeru nad hodnotu 1, výhodne nad hodnotu 2, ešte výhodnejšie nad hodnotu 3,5 a najvýhodnejšie nad hodnotu 5, pričom aktivátor biochemickej dráhy môže buď aktivovať biochemickú dráhu PKC/Ca^{++} (napríklad na 125% hodnoty PGE_2) alebo deaktivovať biochemickú dráhu cAMP (napríklad na 75% hodnoty PGE_2).

Termín „analóg prostaglandínu“ tak, ako sa tu používa, označuje prirodzene sa nevyskytujúcu zlúčeninu, ktorá je štruktúrne podobná prostaglandínu.

Termíny „prostaglandinový receptor“ alebo „prostanoidový receptor“ tak, ako sa tu používajú, znamenajú prirodzene sa vyskytujúci proteín, ktorý viaže prostaglandíny, ktorý vo viazanom stave zmení funkciu bunky. Prostaglandinové receptory sa môžu charakterizovať buď ako excitačné alebo relaxačné. Takéto receptory sú okrem iného FP , EP_1 , EP_2 , EP_3 , EP_4 , DP , IP , TP_1 a TP_2 . Tieto receptory sú ďalej rozoberané v Coleman a kol., Pharmacological Reviews, 1994, zv. 6, č. 2, str. 205-229.

Termín „selektívny“ tak, ako sa tu používa, znamená, že dáva aktívne prednosť určitému receptoru pred inými

receptormi, čo je možné kvantifikovať na základe testov s celými bunkami, tkanivami alebo organizmami, ktoré ukazujú aktivitu receptora, ako je test R-SAT™, uvedený vyššie. Selektivita zlúčeniny je určovaná z porovnania jej EC₅₀ (alebo ED₅₀ pri použití testu organizmu) pre príslušné receptory. Napríklad zlúčenina, ktorá má EC₅₀ 8 nM pre FP receptor a EC₅₀ 80nM pre EP₁ receptor, má selektívny pomer pre FP receptor vzhľadom k EP₁ receptoru 1:10.

Termín „jedinec“ tak, ako sa tu požíva, znamená živého stavovca, ako je cicavec (zvlášť človek), ktorý potrebuje liečenie.

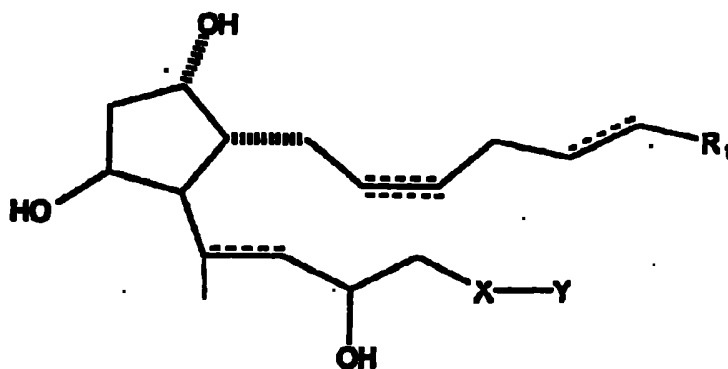
Termín „počet výstuže“ tak, ako sa tu používa, označuje počet jednotlivých výstuží (trámov) na jednotku kostného objemu pórovitej kosti, merané alebo hodnotené podľa dvojrozmerných reprezentácií alebo trojrozmerných vzoriek pomocou histomorfometrie, počítačovej tomografie alebo zobrazenia pomocou magnetickej rezonancie.

Zlúčeniny

Zlúčeniny, ktoré sú predmetom tohoto vynálezu primárne aktivujú biochemické dráhy PKC/C⁺⁺ v osteoblastoch. Biochemická dráha je ukázaná na obrázku 1. Zlúčeniny, ktoré sú použiteľné v rámci tohto vynálezu, zväčšujú objem kosti tým, že vynálezu primárne aktivujú biochemické dráhy PKC/C⁺⁺ v osteoblastoch. Zvlášť výhodné sú také zlúčeniny, ktoré sú selektívne pre FP receptory. Zvlášť výhodné sú FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú. Zvlášť výhodné FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú, sú tie, ktoré sú selektívne pre FP receptor oproti iným prostagladinovým receptorom v pomere aspoň 1:10, výhodnejšie najmenej 1:20 a

najvýhodnejšie najmenej 1:50. Ešte výhodnejšie FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú, sú tie, ktoré sú selektívne pre FP receptor oproti iným prostanoidovým receptorom v pomere najmenej 1:10, výhodnejšie najmenej 1:20 a najvýhodnejšie najmenej 1:50

Obzvlášť užitočné selektívne FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú, sú analógy prostaglandínov. Príklady takýchto zlúčenín sú analógy prostaglandínov, ktoré majú nasledujúcu všeobecnú štruktúru:



kde:

R₁ je CO₂H, C(O)NHOH, CO₂R₂, CH₂OH, S(O)R₂, C(O)NHR₂, C(O)NHS(O)R₂ alebo tetrazol; charakterizovaný tým, že R₂ je alkyl, heteroalkyl, uhlíkový alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh alebo heteroaromatický kruh,

X je (CH₂)_n, kde n je 0 až 3, NH, S alebo O, a

Y je cykloalkyl alebo aromatická substituovaná alebo nesubstituovaná kostra.

Medzi prostaglandínové analógy, ktoré majú vyššie uvedenú štruktúru, patria: kloprostenol (Extrumate®), fluprostenol (Esquimate®), tiaprost, alfaprostol, delprostenát, floxiprost, latanoprost, 13,14-dihydro-16-((3-triflurometyl)fenoxi)-16-tetranor prostaglandín F_{1α}, 17-((3-

trifluorometyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{2\alpha}$, 13,14-dihydro-18-tienyi-18-dinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ a ich analógy.

Ďalšie prostaglandínové analógy, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, sú 9-alfa, 1-alfa, 15-alfa-trihydroxy-16-(3-chlorofenoxy)-omega-tetranor-prosta-4-cis-13-trans-diénová kyselina a ich analógy. Ďalšie prostaglandínové analógy sú tiež popísané v CRC Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids, zv. 1, Chemical and Biochemical Aspects, časť B. Vyd. Anthony L. Willis, CRC Press (Boca Raton, 1987), tab. 4, str. 80-97 (tu uvedené ako odkaz) a odkazy v ňom.

Spôsoby použitia

Zlúčeniny popísané vyššie sú vhodné pri zväčšovaní kostného objemu, zvyšovaní počtu výstuže vytváraním nových výstuží (trámov), zväčšovaním kostnej hmoty bez zvyšovania látkovej premeny v kosti a zvýšením tvorby vnútorného povrchu bez odstraňovania kosti z už existujúceho kortexu. Ďalej, kvalita kosti vytvorenej po podaní týchto zlúčenín je vynikajúca v porovnaní s kvalitou kosti vytvorenej po podaní iných anabolických kostných prípravkov, vrátane prostaglandínov, patriacich do tried E. Kvalita kosti označuje kombináciu základnej kostnej hmoty (anorganickej a organickej), kostnej hmoty alebo objemu a kostnej architektúry, ktorá dodáva kosti všeobecnú pevnosť a odolnosť voči zlomeniu. Tieto zlúčeniny sú ďalej užitočné pri liečení a prevencii rozličných kostných porúch.

Preferovaný spôsob podávania liekov pre zväčšenie objemu kostnej hmoty a liečenie kostných porúch je transdermálne a subkutánne, napríklad injekcie alebo tabletky. Iné

preferované spôsoby podávania sú orálne, sublingválne a intranasálne.

Rozsah dávok pre systémové podávanie selektívnych FP agonistov, ktoré sa prirodzene nevyskytujú a ktoré sú predmetom tohoto vynálezu, je od 0,01 do 1000 $\mu\text{g/kg}$ telesnej váhy za deň, výhodne od 0,05 do 100 $\mu\text{g/kg}$ telesnej váhy za deň, najvýhodnejšie od 0,1 do 50 $\mu\text{g/kg}$ telesnej váhy za deň. Hladiny týchto látok v plazme sa očakávajú v rozsahu 0,01 do 500 ng/ml, výhodnejšie od 0,05 do 100 ng/ml a najvýhodnejšie od 0,1 do 50 ng/ml.

Zatiaľčo tieto dávky sú založené na dennom podávaní liekov, pre výpočet klinických požiadaviek sa môžu tiež použiť týždenne alebo mesačne akumulované dávky. FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú a ktoré sú predmetom tohoto vynálezu, sa môžu podávať na základe týždenného dávkovania, častejšie než raz denne. FP agonisty, ktoré sa prirodzene nevyskytujú a ktoré sú predmetom tohoto vynálezu, sa môžu tiež podávať na základe týždenného dávkovania, menej často než raz denne. Teda týždenná dávka môže byť rozdelená do 3, 4, 5, 6 alebo 7 denných dávok, s výhodou 5, 6 alebo 7 denných dávok.

Dávkovanie môže byť premenlivé v závislosti na liečenom pacientovi, druhu liečeného stavu, vážnosti liečeného stavu a spôsobu dávkovania, aby sa dosiahol požadovaný účinok.

Ďalej sa zistilo, že predĺžené dodávanie lieku (tiež označené ako „predĺžené podávanie“) FP agonistov, ktoré sa prirodzene nevyskytujú, malo ako neočakávaný výsledok zlepšené dávkové rozlíšenie medzi vedľajšími účinkami a požadovaným účinkom na kosť. Teda tu používaný termín „predĺžené dodávanie lieku“ znamená, že celková denná dávka

je dodávaná do obehu jedinca behom obdobia prinaajmenšom 6 hodín až 24 hodín. Výhodné predĺžené doby podávania sú prinaajmenšom 12 hodín až 24 hodín. Príklady predĺžených dôb podávania zahŕňajú podávanie FP agonistov, ktoré sa prirodzene nevyskytujú, pomocou transdermálnej náplasti alebo subkutánnou pumpou, ktorá dodáva celkovú dennú dávku v priebehu 24 hodín.

Uvažuje sa, že vyhladenie krivky plazmatickej koncentrácie, ktorá je výsledkom predĺženého podávania, zmierňuje vedľajšie účinky, pričom si zachováva účinok na kosť. Ďalej sa uvažuje, že podávanie prirodzene sa nevyskytujúcich FP agonistov s predĺženými polčasmi, bude mať za následok rovnako vyhladenie krivky plazmatickej koncentrácie bez predĺženého podávania.

Farmaceutické prípravky

Farmaceutické prípravky, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, obsahujú bezpečné a účinné množstvá FP agonistov, ktoré sa prirodzene nevyskytujú, spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Výraz „bezpečné a účinné množstvo“ tu znamená množstvo zlúčeniny alebo prípravku dostatočne vysoké, aby významne pozitívne modifikovalo prejavy alebo liečený stav, ale natoľko nízke, aby nevyvolalo vážne vedľajšie účinky (pri rozumnom pomere zisk/riziko), v rámci rozumného lekárskeho rozhodnutia. Bezpečné a účinné množstvo prípravku pre použitie v metóde, ktorá je predmetom tohto vynálezu, sa bude meniť v závislosti od liečených stavov, od veku a fyzického stavu liečeného pacienta, od závažnosti stavu, doby trvania liečby, druhu súčasne prebiehajúceho liečenia, konkrétnych

použitých prípravkov, konkrétnych farmaceuticky prijateľných masťových základov a podobných faktorov, podľa znalostí a skúseností ošetrojúceho lekára.

Okrem zlúčenín obsahujú prostriedky, ktoré sú predmetom tohto vynálezu, je uvedený aj farmaceutický prijateľný nosič. Termín „farmaceuticky prijateľný nosič“ tak, ako sa tu používa, znamená jeden alebo viac zlúčiteľných pevných alebo tekutých plnidiel alebo opúzdrujúcich látok, ktoré sú vhodné pre podávanie danému jedincovi. Termín „zlúčiteľný“ tak, ako sa tu používa, znamená, že jednotlivé zložky prostriedku sú schopné sa zmiešať spolu so zlúčeninou takým spôsobom, že nedôjde k interakcii, ktorá by podstatne znížila farmaceutickú účinnosť daného prostriedku pri použití v bežných situáciách. Farmaceuticky prijateľné nosiče musia mať ale dostatočne vysokú čistotu a dostatočne nízku toxicitu, aby boli vhodné pre podávanie liečeným jedincom.

Príkladom niektorých zlúčenín, ktoré slúžia ako farmaceuticky prijateľné nosiče alebo ich zložkami sú cukry ako laktóza, glukóza a sacharóza; škroby ako sú kukuričný škrob alebo zemiakový škrob; celulóza a jej deriváty ako sú karboxymetylcelulóza, etylcelulóza, acetát celulózy; práškový tragant; slad; želatína; mastenec; tuhé mazivá ako sú kyselina steárová, stearan horečnatý; síran vápenatý; rastlinné oleje ako sú repkový olej, olej zo semien bavlníku, sezamový olej, olivový olej, kukuričný olej a teobrominový olej; polyoly ako sú propylénglykol, glycerín, sorbitol, manitol a polyetylénglykol; kyselina alginová; emulgátory ako sú Tweeny®; zmäčadlá ako je laurysíran sodný; farbivá; príchute; masťové základy; prostriedky pre tabletovanie; stabilizátory; antioxidanty; konzervačné činidlá; apyrogénna

voda; izotoničný soľný roztok a roztoky, ktorých pH sa upravuje pomocou fosfátov.

Výber farmaceuticky prijateľných nosičov, ktoré budú použité v spojení so zlúčeninou, je v zásade určený spôsobom, akým sa má zlúčenina podávať. FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje a ktorý je predmetom tohto vynálezu, sa môže podávať buď systémovo, teda napr. transdermálne, orálne alebo parenterálne, teda napr. pomocou subkutánnych alebo intravenózných injekcií alebo intranazálne.

Vhodné množstvo prípravku, ktorý obsahuje FP agonistu, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, ktoré sa použije, sa môže určiť bežným testovaním na zvieracích modeloch. Takýmito modelmi sú okrem iného modely osteoporózy na intaktných krysách alebo krysách s odobratými vaječníkmi, modely osteoporózy na fretkách, psoch a primátoch (okrem človeka) a takisto modely osteoporózy vzniknuté nepoužívaním končatín.

Výhodná metóda podávania FP agonistu, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je dodávanie transdermálnou cestou. Výhodné formy transdermálnych dávok sú transdermálne náplaste, krémy, masti, gély a podobne. Iná výhodná metóda podávania FP agonistu, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je pomocou subkutánnych injekcií v jednotnej dávkovej forme. Výhodné jednotné dávkové formy injekčných dávok sa skladajú zo sterilných roztokov vody, fyziologického soľného roztoku alebo ich zmesí. pH uvedených roztokov by malo byť upravené na 7,4.

Iné výhodné formy dávok sú nazálna, rektálna sublingválna a orálna. Vhodnými nosičmi pre injekcie alebo chirurgické implantáty sú hydrogély, kontrolované alebo trvalé uvoľňovacie mechanizmy, polymerizovaná kyselina mliečna alebo

kolagénové základné hmoty. Implantované zariadenia môžu byť potiahnuté FP agonistom, ktorý sa prirodzene nevyskytuje. Prostaglandínový FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, môže byť rozpustený v tlmivom roztoku a môže byť zmiešaný s kolagénovým gélom, ktorý sa potom naniesie na porézny koniec implantovaného zariadenia.

Výhodné formy pre orálne podávanie sú napríklad lipozómy, emulzie tukov, proteínové kliečky a farmaceuticky prijateľné masťové základy.

Termín „farmaceuticky prijateľný masťový základ“ tak, ako sa tu používa, zahŕňa akýkoľvek fyziologicky inertný, farmakologicky neaktívny materiál, známy osobám so skúsenosťami v tomto odbore, ktorý je zlúčiteľný s fyzikálnymi a chemickými charakteristikami určitej aktívnej zložky vybranej pre použitie. Farmaceuticky prijateľné masťové základy sú okrem iného polyméry, živice, zvláčňujúce látky, plnidlá, mazadlá, spojivá, rozvoľňujúce látky, rozpúšťadlá, kombinované rozpúšťadlá, tlmivé systémy, zmäčadlá, konzervujúce látky, sladidlá, príchute, farmaceuticky prijateľné farbivá a pigmenty.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obrázok 1 je nákres predstavujúci biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika.

Nasledujúce príklady sú uvedené pre ďalšiu ilustráciu použitia zlúčenín a prostriedkov, ktoré sú predmetom tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1.

FP agonista, fluprostenol, sa podáva žene starej 65 rokov, ktorá má zmenšené množstvo kostnej hmoty a u ktorej lekár diagnostikoval osteoporózu. Je liečená denne pomocou transdermálnej náplasti, ktorá dodáva 10 µg/kg fluprostenolu behom 24 hodinového obdobia. Táto liečba prebieha 24 mesiacov a po tejto dobe je kostná hmota stavcov podstatne zvýšená v porovnaní s jej kostnou hmotou stavcov na počiatku liečby, merané metódou dvojitej absorpcie energie X lúčov (DXA).

Príklad 2.

FP agonista, fluprostenol, sa podáva žene starej 63 rokov, ktorá má zmenšené množstvo kostnej hmoty a u ktorej lekár diagnostikoval osteoporózu. Je liečená pomocou implantovanej subkutánnej pumpy, ktorá dodáva 10 µg/kg fluprostenolu behom 24 hodinového obdobia. Táto liečba prebieha 12 mesiacov a po tejto dobe je kostná hmota stavcov podstatne zvýšená v porovnaní s jej kostnou hmotou stavcov na počiatku liečby, merané metódou dvojitej absorpcie energie X lúčov (DXA).

Príklad 3.

Farmaceutické prostriedky vo forme tabliet sa pripravujú bežnými postupmi ako je miešanie a priame lisovanie podľa nasledujúcich predpisov:

Zložka	Množstvo (mg/tableta)
Fluprostenol	5
Mikrokryštalická celulóza	100

Škrob s glykolátom sodným	30
Stearan horečnatý	3

Vyššie uvedená tableta podávaná orálne raz denne po dobu 6 mesiacov podstatne zväčšuje kostný objem pacienta postihnutého osteoporózou.

Príklad 4.

Farmaceutický prostriedok v tekutej forme sa pripravuje bežnými postupmi podľa nasledujúcich predpisov:

Zložka	Množstvo
Cloprostenol	5 mg
Fosfátom pufrovaný fyziologický roztok	10 ml
Metylparabén	0,05 ml

Jeden mililiter vyššie uvedeného prostriedku podávaného subkutánne raz denne po dobu 6 mesiacov podstatne zväčšuje kostný objem pacienta postihnutého osteoporózou.

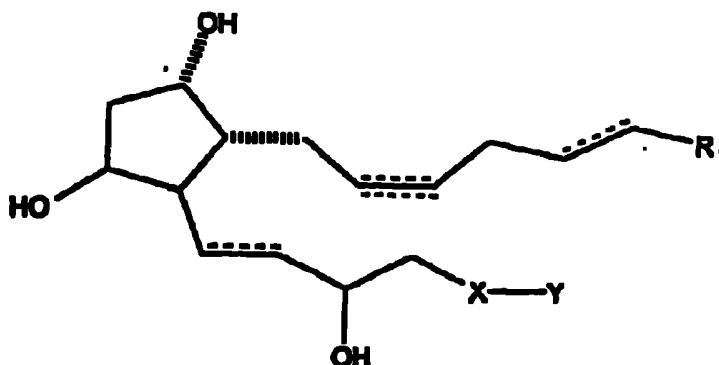
Aj keď boli popísané určité vykonania predmetu vynálezu, osobám so skúsenosťami v tomto odbore bude zrejmé, že sa môžu v tu popísaných liečebných prostriedkoch vykonať rôzne zmeny a modifikácie bez toho, že by došlo k odklonu od celkového zmyslu a rozsahu vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie zlúčeniny, ktorá primárne stimuluje v osteoblastoch pacienta biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika, pre výrobu lieku pre zväčšenie kostného objemu u pacienta.
2. Použitie zlúčeniny, ktorá primárne stimuluje v osteoblastoch pacienta biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika, pre výrobu lieku pre zväčšenie počtu kostnej výstuže u pacienta.
3. Použitie zlúčeniny, ktorá primárne stimuluje v osteoblastoch pacienta biochemické dráhy proteínkinázy C/vnútrobunkového vápnika, pre výrobu lieku pre liečenie kostných porúch u pacienta.
4. Použitie podľa patentových nárokov 1, 2 alebo 3 vyznačujúce sa tým, že zlúčeninou je selektívny FP agonista.
5. Použitie podľa patentového nároku 4 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je tiež selektívny pre FP receptor spomedzi iných prostanoidových receptorov v pomere aspoň 1:10.
6. Použitie podľa patentového nároku 5 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je tiež selektívny pre FP receptor spomedzi iných prostanoidových receptorov v pomere aspoň 1:10.

7. Použitie podľa patentového nároku 6 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je tiež selektívny pre FP receptor spomedzi iných excitačných prostaglandínových receptorov v pomere aspoň 1:20.
8. Použitie podľa patentového nároku 7 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je tiež selektívny pre FP receptor spomedzi iných prostanoidových receptorov v pomere aspoň 1:20.
9. Použitie podľa patentového nároku 8 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je tiež selektívny pre FP receptor spomedzi iných excitačných prostaglandínových receptorov v pomere aspoň 1:50.
10. Použitie podľa patentového nároku 9 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je tiež selektívny pre FP receptor spomedzi iných prostanoidných receptorov v pomere aspoň 1:50.
11. Použitie podľa patentového nároku 10 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je analógom prostaglandínu.
12. Použitie podľa patentového nároku 11 vyznačujúce sa tým, že liek umožňuje transdermálne podávanie FP agonistu, ktorý sa prirodzene nevyskytuje.

13. Použitie podľa patentového nároku 11 vyznačujúce sa tým, že analóg prostaglandínu má všeobecný vzorec:



charakterizovaný tým, že:

- R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_2 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})\text{R}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})\text{R}_2$ alebo tetrazol; charakterizovaný tým, že R_2 je alkyl, heteroalkyl, uhlíkový alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh alebo heteroaromatický kruh,
 X je $(\text{CH}_2)_n$, kde n je 0 až 3, NH, S alebo O, a
 Y je cykloalkyl alebo aromatická substituovaná alebo nesubstituovaná kostra.

14. Použitie podľa patentového nároku 11 vyznačujúce sa tým, že analóg prostaglandínu je fluprostenol.
15. Použitie podľa patentového nároku 14 vyznačujúce sa tým, že liek umožňuje transdermálne podávanie fluprostenolu.
16. Použitie podľa patentového nároku 7 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je zo skupiny kloprostenol (Extrumate®), fluprostenol (Esquimate®), tiaprost, alfaprostol, delprostenát, floxiprost, 9-alfa, 11-alfa, 15-alfa-trihydroxy-16-(3-

chlorofenoxy)-omega-tetranor-prosta-4-cis-13-trans-
diénová kyselina, 17-((3-trifluorometyl)fenyl)-17-trinor
prostaglandín F_{2a} , 13,14-dihydro-18-tienyl-18-dinor
prostaglandín F_{1a} , 13,14-dihydro-16-((3-
trifluorometyl)fenoxy)-16-tetranor prostaglandín F_{1a} ,
latanoprost a ich analógov.

17. Použitie podľa patentového nároku 3 vyznačujúce sa tým, že kostná porucha je zo skupiny: osteoporóza, osteoartritída, Pagetova choroba, mäknutie kostí a kostná zlomenina.
18. Použitie podľa patentového nároku 3 vyznačujúce sa tým, že kostná porucha je osteoporóza.
19. Použitie podľa patentového nároku 18 vyznačujúce sa tým, že FP agonista, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, je fluprostenol.
20. Použitie podľa patentového nároku 18 vyznačujúce sa tým, že kostná porucha je osteoporóza po menopauze.
21. Použitie podľa patentového nároku 1, 2 alebo 3 vyznačujúce sa tým, že liek umožňuje dlhodobé podávanie FP agonistu, ktorý sa prirodzene nevyskytuje.
22. Použitie podľa patentového nároku 20 vyznačujúce sa tým, že liek umožňuje podávanie FP agonistu, ktorý sa prirodzene nevyskytuje, po dobu najmenej 12 hodín.