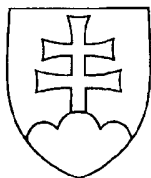


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **954-2001**  
(22) Dátum podania prihlášky: **7. 1. 2000**  
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 12. 2009**  
Vestník ÚPV SR č.: **12/2009**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/115 253**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **8. 1. 1999**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2001**  
Vestník ÚPV SR č.: **12/2001**  
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **20. 11. 2009**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/00370**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/40228**  
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

**287112**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2009):

**A61K 31/00**

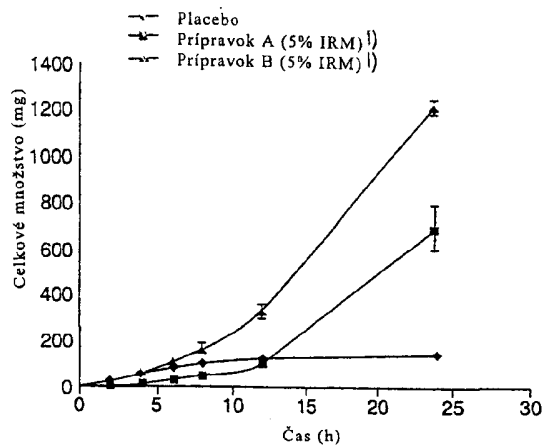
(73) Majiteľ: **3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY, Saint Paul, MN, US;**

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

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie zlúčeniny modifikujúcej imunitnú odpoveď pri liečení cervikálnej dysplázie**

(57) Anotácia:  
Zlúčeniny modifikujúce imunitnú odpoveď (IRM) – imidozochinolinamíny, imidazopyridinamíny, 6,7-kondenzované cykloalkylimidazopyridinamíny, 1,2-premostené imidazochinolinamíny, tiazol- a oxazolchinolinamíny a pyridinamíny, imidazonafthyridín a tetrahydroimidazonafthyridinamíny – sú prospešné pri liečbe chorobných stavov na povrchu sliznice a pod jej povrchom, keď sa naniesie terapeuticky účinné množstvo takejto zlúčeniny na povrch sliznice. V jednom praktickom uskutočnení sú farmaceutické prípravky výhodné na liečbu chorôb krčka maternice, ako je cervikálna dysplázia zahŕňajúca cervikálne intraepitelové neoplázie.



## Oblasť techniky

Tento vynález sa týka farmaceutických formulácií na aplikáciu imunomodifikujúcich imidoazochinolín-aminov, imidazopyridínaminov, 6,7-kondenzovaných cykloalkylimidazopyridínaminov, 1,2-premostených imidazochinolínaminov, tiazol- a oxazolchinolínaminov a pyridínaminov, imidazonafthyridín a tetrahydroimidazonafthyridínaminov na ošetrovanie cervikálnej dysplázie. Vynález poskytuje formulácie, ktoré sú zvlášť výhodné na topickú aplikáciu na krček maternice pri liečbe ochorenia krčka maternice, ako je cervikálna dysplázia, zahŕňajúca dyspláziu súvisiacu s ľudským papilomavírusom (HPV).

## Doterajší stav techniky

Mnoho zlúčenín imidoazochinolínaminov, imidazopyridínaminov, 6,7-kondenzovaných cykloalkylimidazopyridínaminov, 1,2-premostených imidazochinolínaminov, tiazol- a oxazolchinolínaminov a pyridínaminov, imidazonafthyridín a tetrahydroimidazonafthyridínaminov preukázali silnú imunostimulujúcu, antivírusovú a protinádorovú (zahŕňajúc protirakovinovú) aktivitu a ktoré sa tiež ukázali byť užitočnými ako adjuvans vakcín zvyšujúce ochrannú odpoveď imunitného systému na vakcíny. Tieto zlúčeniny sú podľa toho niekedy spoločne označované ako zlúčeniny „IRM“ (modifikátor imunitnej odpovede) podľa tohto vynálezu. Takéto zlúčeniny sú opísané napríklad v patentoch USA č. 4,689,338, 5,389,640, 5,268,376, 4,929,624, 5,266,575, 5,352,784, 5,494,916, 5,482,936, 5,346,905, 5,395,937, 5,238,944, 5,525,612, W099/29693 a USA sériové číslo 09/361,544, v ktorých sa ich imunostimulujúce, antivírusové a protinádorové aktivity podrobne diskutujú a sú tam vymenované určité špecifické ochorenia, pri ktorých liečba týmito látkami je účinná, zahŕňajúc karcinóm bazálnych buniek, ekzémy, esenciálnu trombocytemiu, hepatitis B, sklerózu multiplex, neoplastické ochorenia, psoriázu, reumatoidnú artritídu, herpes simplex typu I, herpes simplex typu II a bradavice. Jedna z týchto IRM zlúčenín známa ako imiquimod sa komerčne využíva v prípravku na topickú aplikáciu Aldara™ na liečbu anogenitálnych bradavíc súvisiacich s ľudským papilomavírusom.

Predpokladá sa, že mechanizmus antivírusovej a protinádorovej aktivity týchto IRM zlúčenín je v podstatnej miere spôsobený zvýšením imunitnej odpovede indukciou rozličných dôležitých cytokínov (napr. interferónov, interleukínov, faktorov nekrózy tumorov atď.). Ukázalo sa, že takéto zlúčeniny stimulujú rýchle uvoľňovanie určitých cytokínov odvodených od monocytov/makrofágov a sú tiež schopné stimulácie B buniek, aby vylučovali protilátky, ktoré majú významnú úlohu v antivírusových a proti nádorových účinkoch týchto IRM zlúčenín. Jednou z hlavných imunostimulujúcich reakcií na tieto zlúčeniny je vyvolanie tvorby interferónu (IFN)- $\alpha$ , o ktorom sa predpokladá, že je veľmi dôležitý pri pozorovaných akútnych antivírusových a protinádorových účinkoch. Okrem toho podnietenie iných cytokínov, ako sú napríklad faktor nekrózy tumorov (TNF), IL-1 a IL-6 majú tiež potenciálne priaznivé účinky a predpokladá sa, že prispievajú k antivírusovým a protinádorovým vlastnostiam týchto zlúčenín.

Hoci niektoré z priaznivých účinkov IRM sú známe, možnosť poskytnúť terapeutický prospech pomocou topickej aplikácie IRM pri liečbe určitého chorobného stavu v určitej lokalite môže byť limitované kvôli podráždeniu tkaniva, vymývaniu prípravku, slabému prenikaniu do tkaniva alebo nežiaducemu systémovému prenosu topicky aplikovanej zlúčeniny. Existuje preto potreba nových metód a prípravkov z tejto série zlúčenín, ktoré by poskytli čo najväčší terapeutický účinok.

## Podstata vynálezu

Bude prospešné, keď na niektorých miestach tohto opisu sa uvedie odkaz na zoznam príkladov. V každom prípade uvedený zoznam slúži len ako reprezentatívna skupina; neznamená to, že zoznam je úplný.

Tento objav poskytuje farmaceutické kompozície obsahujúce zlúčeniny modifikujúce imunitnú odpoveď („IRM“) na liečenie cervikálnych dysplázií zahŕňajúcich cervikálnu intraepitelovú neopláziu.

Zvlášť výhodnými zlúčeninami IRM vhodnými na farmaceutické prípravky podľa tohto vynálezu sú 4-amino-2-etoxymetyl- $\alpha$ , $\alpha$ -dimetyl-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-1-etanol a 1-(2-metylpropyl)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amin (známy ako imiquimod).

IRM sa môžu pripraviť na aplikáciu na slizničnú membránu, najmä na sliznicu krčka maternice.

## Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1 je graf porovnávajúci transport imiquimodu cez bezsrstú kožu myši z troch farmaceutických prípravkov, z ktorých každý obsahoval 5 % imiquimodu.

Obr. 2 je graf porovnávajúci transport imiquimodu cez bezsrstú kožu myši zo štyroch farmaceutických prípravkov obsahujúcich rozličné koncentrácie imiquimodu a kyseliny izostearovej.

Obr. 3 je graf porovnávajúci strednú koncentráciu imiquimodu v sére potkanov po jednorazovej intravaginálnej dávke Prípravku A alebo Prípravku B.

Obr. 4 predstavuje stĺpcový diagram farmakokinetického porovnania imiquimodu pri potkanoch po vaginálnom podaní Prípravku A alebo Prípravku B.

#### Podrobný opis

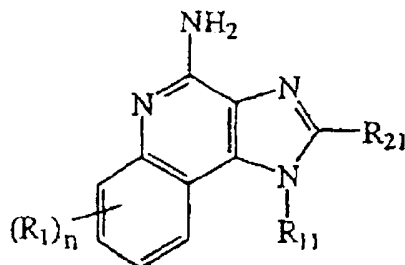
Tento vynález je zameraný na použitie zlúčeniny modifikujúcej imunitnú odpoveď, t. j. IRM zlúčeniny, vybranej zo skupiny pozostávajúcej z imidazochinolínaminov, imidazopyridínaminov, 6,7-kondenzovaných cykloalkylimidazopyridínaminov, 1,2-premostených imidazochinolínaminov, tiazolo- a oxazolo-chinolínaminov a pyridínaminov, imidazonafthyridínu a tetrahydroimidazonafthyridínaminov na výrobu farmaceutického prípravku na liečbu cervikálnej dysplázie, pričom prípravok navyše obsahuje:

- masťnú kyselinu;
- stabilizátory a
- karbomér.

Prípravky sú zvlášť výhodné na aplikáciu IRM zlúčeniny na povrch sliznice. Tieto prípravky môžu zvýšiť terapeutickú účinnosť IRM uľahčením prenikania cez sliznicu alebo predĺžením času kontaktu IRM s povrchom sliznice. Vynález tiež poskytuje farmaceutické formulácie obsahujúce stabilizátor, ktorý robí prípravky vhodnými na balenie do obalov na viacnásobné použitie.

#### IRM zlúčeniny

Ako sa už spomenulo, mnohé z IRM zlúčenín imidazochinolínaminu, imidazopyridínaminu, 6,7-kondenzovaného cykloalkylimidazopyridínaminu, 1,2-premosteného imidazochinolínaminu, tiazol- a oxazolchinolínaminu a pyridínaminu, imidazonafthyridínu a tetrahydroimidazonafthyridínaminu podľa tohto vynálezu preukázali významnú imunomodulačnú aktivitu. K výhodným zlúčeninám modifikujúcim imunitnú odpoveď podľa tohto vynálezu patria 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolín-4-amíny znázornené jedným zo vzorcov (I - V):



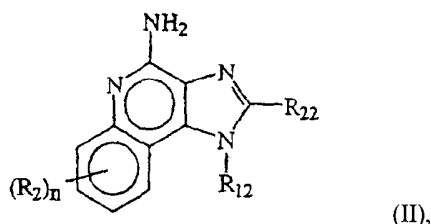
(I),

v ktorom

$R_{11}$  je zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až desiatimi atómami uhlíka, hydroxyalkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka, acyloxyalkyl, v ktorom acyloxylová štruktúra je alkanoyloxy skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka alebo benzoyloxy skupina, a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, pričom uvedený benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent je prípadne substituovaný na benzénovom kruhu jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén s podmienkou, že ak uvedený benzénový kruh je substituovaný dvoma z uvedených substituentov, potom uvedené substituenty neobsahujú spolu viac než šesť atómov uhlíka;

$R_{21}$  je zo skupiny obsahujúcej vodík, alkyl s jedným až ôsmimi atómami uhlíka, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, pričom benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzénovom kruhu jedným až dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén s podmienkou, že ak uvedený benzénový kruh je substituovaný dvoma z uvedených substituentov, potom uvedené substituenty neobsahujú spolu viac než šesť atómov uhlíka; a

každé  $R_1$  je nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogén a alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, a  $n$  je celé číslo od nuly do 2 s podmienkou, že ak  $n$  je 2, potom uvedené skupiny  $R_1$  spolu obsahujú nie viac než šesť atómov uhlíka;

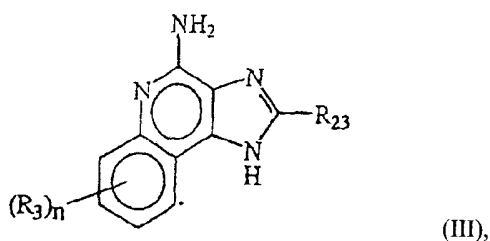


v ktorom

R<sub>12</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej lineárny alebo rozvetvený alkenyl obsahujúci dva až desať atómov uhlíka a substituovaný lineárny alebo rozvetvený alkenyl obsahujúci dva až desať atómov uhlíka, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka a cykloalkyl obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka; a cykloalkyl obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka substituovaný lineárnym alebo rozvetveným alkylom s jedným až štyrmi atómami uhlíka; a

R<sub>22</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, lineárny alebo rozvetvený alkyl obsahujúci jeden až osem atómov uhlíka, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, pričom benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzénovom kruhu jedným až dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén s podmienkou, že keď benzénový kruh je substituovaný dvoma takýmito substituentmi, potom tieto substituenty neobsahujú spolu viac než šesť atómov uhlíka; a

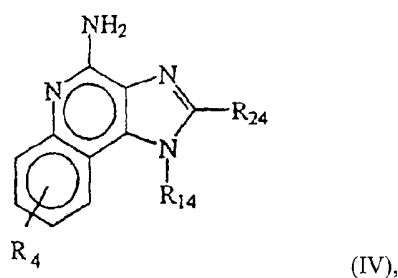
každé R<sub>2</sub> je nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej lineárnu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogén a lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, a n je celé číslo od nuly do 2 s podmienkou, že ak n je 2, potom uvedené skupiny R<sub>2</sub> spolu obsahujú nie viac než šesť atómov uhlíka;



v ktorom

R<sub>23</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až ôsmimi atómami uhlíka, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, pričom benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzénovom kruhu jedným až dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén s podmienkou, že keď benzénový kruh je substituovaný dvoma takýmito substituentmi, potom tieto substituenty neobsahujú spolu viac než šesť atómov uhlíka; a

každé R<sub>3</sub> je nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej lineárnu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogén a lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, a n je celé číslo od nuly do 2 s podmienkou, že ak n je 2, potom uvedené skupiny R<sub>3</sub> spolu neobsahujú viac než šesť atómov uhlíka;

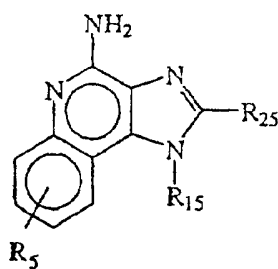


v ktorom

$R_{14}$  je  $-CHR_xR_y$ , kde  $R_y$  je vodík alebo väzba uhlík-uhlík s podmienkou, že ak  $R_y$  je vodík,  $R_x$  je alkoxy skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkoxy skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, 1-alkynyl s dvoma až desiatimi atómami uhlíka, tetrahydropyranyl, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, a alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, 2-, 3- alebo 4-pyridyl, a s ďalšou podmienkou, že ak  $R_y$  je väzba uhlík-uhlík, potom  $R_y$  a  $R_x$  spolu tvoria tetrahydrofuranovú skupinu s možnosťou substitúcie jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej hydroxy skupinu a hydroxyalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka;

$R_{24}$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, fenyl a substituovaný fenyl, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén; a

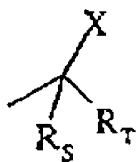
$R_4$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu obsahujúcu jeden až štyri atómy uhlíka, halogén a lineárny alebo rozvetvený alkyl obsahujúci jeden až štyri atómy uhlíka;



(V),

v ktorom

$R_{14}$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej: vodík; lineárny alebo rozvetvený alkyl obsahujúci jeden až desať atómov uhlíka a substituovaný lineárny alebo rozvetvený alkyl obsahujúci jeden až desať atómov uhlíka, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka a cykloalkyl obsahujúci tri až šesť atómov uhlíka substituovaný lineárnym alebo rozvetveným alkylom obsahujúcim jeden až štyri atómy uhlíka; lineárny alebo rozvetvený alkenyl obsahujúci dva až desať atómov uhlíka a substituovaný lineárny alebo rozvetvený alkenyl obsahujúci dva až desať atómov uhlíka, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka a cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka substituovaný lineárnym alebo rozvetveným alkylom s jedným až štyrmi atómami uhlíka; hydroxyalkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka; alkoxyalkyl, v ktorom alkoxy štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka; acyloxyalkyl, v ktorom acyloxy štruktúra je alkanoyloxy skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka alebo benzoyloxy skupina, a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka; benzyl; (feny)etyl; a fenyl; pričom uvedený benzylový, (feny)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzénovom kruhu jedným až dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén s podmienkou, že keď benzénový kruh je substituovaný dvoma uvedenými substituentmi, potom tieto substituenty neobsahujú spolu viac než šesť atómov uhlíka;  $R_{25}$  je



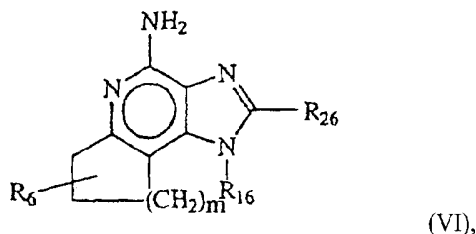
kde

$R_5$  a  $R_7$  sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, fenyl a substituovaný fenyl, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén;

$X$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxy štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, hydroxyalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogénalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylamidovú skupinu, v ktorej alkylová skupina obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, amino skupinu, substituovanú amino skupinu, v ktorej substituent je alkyl alebo hydroxyalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, azido skupinu, chlór, hydroxy skupinu, 1-morfolínovú, 1-pyrrolidínovú skupinu, alkyltio skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka; a

$R_5$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, lineárnu alebo rozvetvenú alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, halogén a lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka; alebo farmaceuticky prijateľnú soľ ktorejkoľvek z predchádzajúcich zlúčenín.

Výhodné IRM zlúčeniny 6,7-kondenzovaných cykloalkylimidazopyridínaminov sú definované vzorcom (VI):



v ktorom m je 1,2 alebo 3;

$R_{16}$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík; cyklický alkyl s tromi, štyrmi alebo piatimi atómami uhlíka; lineárny alebo rozvetvený alkyl obsahujúci jeden až desať atómov uhlíka a substituovaný lineárny alebo rozvetvený alkyl obsahujúci jeden až desať atómov uhlíka, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka a cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka substituovaný lineárnym alebo rozvetveným alkylom s jedným až štyrmi atómami uhlíka; fluór- alebo chlóralkyl s jedným až desiatimi atómami uhlíka a s jedným alebo viacerými atómami fluóru alebo chlóru; lineárny alebo rozvetvený alkenyl s dvoma až desiatimi atómami a substituovaný lineárny alebo rozvetvený alkenyl s dvoma až desiatimi atómami uhlíka, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka a cykloalkyl s tromi až šiestimi atómami uhlíka substituovaný lineárnym alebo rozvetveným alkylom s jedným až štyrmi atómami uhlíka; hydroxyalkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka; alkoxyalkyl, v ktorom alkoxylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka; acyloxyalkyl, v ktorom acyloxylová štruktúra je alkanoyloxylová skupina s dvoma až štyrmi atómami uhlíka alebo benzoyloxy skupina, a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka s podmienkou, že každá takáto alkylová, substituovaná alkylová, alkenylová, substituovaná alkenylová, hydroxyalkylová, alkoxyalkylová alebo acyloxyalkylová skupina nemá uhlíkový atóm priamo viazaný na dusíkový atóm, ktorý by bol plne substituovaný uhlíkmi; benzyl; (fenyl)etyl; a fenyl; pričom uvedený benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzénovom kruhu jedným až dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén s podmienkou, že keď uvedený benzénový kruh je substituovaný dvoma uvedenými substituentmi, potom tieto substituenty neobsahujú spolu viac než šesť atómov uhlíka; a



kde  $R_y$  je vodík alebo väzba uhlík-uhlík s podmienkou, že ak  $R_y$  je vodík,  $R_x$  je alkoxy skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, hydroxyalkoxy skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, 1-alkynyl s dvoma až desiatimi atómami uhlíka, tetrahydropyranyl, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, a alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, 2-, 3- alebo 4- pyridyl, a s ďalšou podmienkou, že ak  $R_y$  je väzba uhlík-uhlík, potom  $R_y$  a  $R_x$  spolu tvoria tetrahydrofuranovú skupinu s možnosťou substitúcie jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny obsahujúcej hydroxy skupinu a hydroxyalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka;

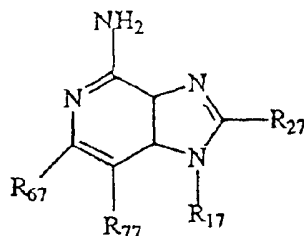
$R_{26}$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až ôsmimi atómami uhlíka, lineárny alebo rozvetvený hydroxyalkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka, morfolínoalkyl, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, pričom benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzénovom kruhu štruktúrou vybranou zo skupiny obsahujúcej metyl, metoxy skupinu a halogén; a

$-C(R_5)(R_7)(X)$ , kde  $R_5$  a  $R_7$  sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, fenyl a substituovaný fenyl, v ktorom je substituent vybraný zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu z jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén;

$X$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxy štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, halogénalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkylamidovú skupinu, v ktorej alkylová skupina obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, amino skupinu, substituovanú amino skupinu, v ktorej substituent je alkyl alebo hydroxyalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, azido skupinu, alkyltio skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a morfolínalkyl, v ktorom alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, a

$R_6$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, fluór, chlór, lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka a lineárny alebo rozvetvený fluór- a chlóralkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka a aspoň s jedným atómom fluóru alebo chlóru;  
a ich farmaceuticky prijateľné soli.

- 5 Výhodné imidazopyridínaminové IRM zlúčeniny sú definované vzorcom (VII):

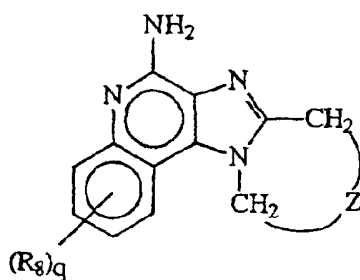


(VII),

v ktorom

- 10  $R_{17}$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík;  $-CH_2R_w$ , kde  $R_w$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej lineárny, rozvetvený alebo cyklický alkyl s jedným až desiatimi atómami uhlíka, lineárny alebo rozvetvený alkenyl s dvoma až desiatimi atómami uhlíka, lineárny alebo rozvetvený hydroxyalkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxy štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka, a fenyletyl; a  $-CH=CR_zR_z$ , v ktorom každé  $R_z$  je nezávisle lineárny, rozvetvený alebo cyklický alkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka;
- 15  $R_{27}$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, lineárny alebo rozvetvený alkyl s jedným až ôsmimi atómami uhlíka, lineárny alebo rozvetvený hydroxyalkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až šesť atómov uhlíka, benzyl, (fenyl)etyl a fenyl, pričom benzylový, (fenyl)etylový alebo fenylový substituent sú prípadne substituované na benzenovom kruhu štruktúrou vybranou zo skupiny obsahujúcej metyl, metoxy skupinu a halogén; a morfolínalkyl, v ktorom alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka;
- 20  $R_{67}$  a  $R_{77}$  sú nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík a alkyl s jedným až piatimi atómami uhlíka s podmienkou, že  $R_{67}$  a  $R_{77}$  vzaté spolu neobsahujú viac než šesť atómov uhlíka, a s ďalšou podmienkou, že ak  $R_{77}$  je vodík, potom  $R_{67}$  je iné ako vodík a  $R_{27}$  je iné než vodík alebo morfolínalkyl, a s ďalšou podmienkou, že ak  $R_{67}$  je vodík, potom  $R_{77}$  a  $R_{27}$  sú iné ako vodík;
- 25 a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodnými IRM zlúčeninami 1,2-premostených imidazochinolinamínov sú definované vzorcom (VIII):



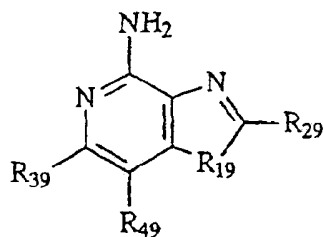
(VIII),

30

v ktorom

- $Z$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej:  $-(CH_2)_p-$ , kde  $p$  je 1 až 4;  
 $-(CH_2)_a-C(R_D R_E)(CH_2)_b-$ , kde  $a$  a  $b$  sú celé čísla a  $a+b$  je 0 až 3,  $R_D$  je vodík alebo alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka a  $R_E$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, hydroxylovú skupinu,  $-OR_F$ , kde  $R_F$  je alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka a  $-NR_G R'_G$ , kde  $R_G$  a  $R'_G$  sú nezávisle vodík alebo alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka; a  
35  $-(CH_2)_a-(Y)-(CH_2)_b-$ , kde  $a$  a  $b$  sú celé čísla a  $a+b$  je 0 až 3, a  $Y$  je O, S alebo  $-NR_J-$ , kde  $R_J$  je vodík alebo alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka;  
a v ktorom  $q$  je 0 alebo 1 a  $R_8$  je vybrané zo skupiny obsahujúcej alkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka, alkoxy skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka a halogén,  
40 a jej farmaceuticky prijateľné soli.

K vhodným tiazol- a oxazolchinolinamínovým a pyridínaminovým zlúčeninám patria zlúčeniny so vzorcom (IX):



(IX),

v ktorom

R<sub>19</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej kyslík, síru alebo selén;5 R<sub>29</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej

-vodík;

-alkyl;

-alkyl-OH;

-halogénalkyl;

10 -alkenyl;

-alkyl-X-alkyl;

-alkyl-X-alkenyl;

-alkenyl-X-alkyl;

-alkenyl-X-alkenyl;

15 -alkyl-N(R<sub>59</sub>)<sub>2</sub>; -alkyl-N<sub>3</sub>;-alkyl-O-C(O)-N(R<sub>59</sub>)<sub>2</sub>;

-heterocyklyl;

-alkyl-X-heterocyklyl;

-alkenyl-X-heterocyklyl;

20 -aryl;

-alkyl-X-aryl;

-alkenyl-X-aryl;

-heteroaryl;

-alkyl-X-heteroaryl a

25 -alkenyl-X-heteroaryl;

každé z R<sub>39</sub> a R<sub>49</sub> sú nezávisle:

-vodík;

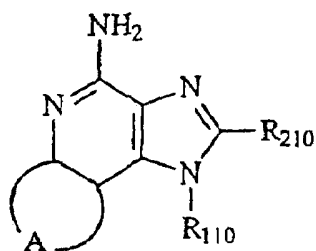
-X-alkyl;

-halogén;

30 -halogénalkyl;

-N(R<sub>59</sub>)<sub>2</sub>;alebo keď sa vezmú spolu, R<sub>39</sub> a R<sub>49</sub> tvoria kondenzovaný aromatický, heteroaromatický, cykloalkylový alebo heterocyklický kruh;X je vybrané zo skupiny obsahujúcej -O-, -S-, -NR<sub>59</sub>-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)- a väzbu; a35 každé R<sub>59</sub> je nezávisle H alebo C<sub>1-8</sub>-alkyl.

Vhodnými imidazonafthyridínovými a tetrahydroimidazonafthyridínovými IRM zlúčeninami sú zlúčeniny so vzorcami (X) a (XI):



(X),

40

v ktorom

A je =N-CR=CR-CR=; =CR-N=CR-CR=; =CR-CR=N-CR= alebo =CR-CR=CR-N=;

R<sub>110</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej:

-vodík;

-C<sub>1-20</sub> alkyl alebo C<sub>2-20</sub> alkenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybratými zo skupiny obsahujúcej:

-aryl;

-heteroaryl;

5 -heterocyklyl ;

-O-C<sub>1-20</sub> alkyl;

-O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;

-O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;

-O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;

10 -C<sub>1-20</sub> alkoxykarbonyl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-20</sub> alkyl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;

15 -N(R<sub>310</sub>)<sub>2</sub>;

-N<sub>3</sub>;

oxo;

-halogén;

-NO<sub>2</sub>;

20 -OH a

-SH; a

-C<sub>1-20</sub> alkyl-NR<sub>310</sub>-Q-X-R<sub>410</sub> alebo -C<sub>2-20</sub> alkenyl-NR<sub>310</sub>-Q-X-R<sub>410</sub>, kde Q je -CO- alebo -SO<sub>2</sub>-; X je väzba, -O- alebo -NR<sub>310</sub>- a R<sub>410</sub> je aryl; heteroaryl; heterocyklyl; alebo -C<sub>1-20</sub> alkyl alebo C<sub>2-20</sub> alkenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybratými zo skupiny obsahujúcej:

25 -aryl;

-heteroaryl;

-heterocyklyl;

-O-C<sub>1-20</sub> alkyl;

-O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;

30 -O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl ;

-O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;

-C<sub>1-20</sub> alkoxykarbonyl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-20</sub> alkyl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;

35 -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;

-S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;

-N(R<sub>310</sub>)<sub>2</sub>;

-NR<sub>310</sub>-CO-O-C<sub>1-20</sub>alkyl;

-N<sub>3</sub>,

40 -oxo;

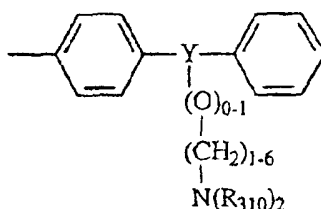
-halogén;

-NO<sub>2</sub>;

-OH; a

-SH; alebo R<sub>410</sub> je

45



kde Y je -N- alebo -CR-;

R<sub>210</sub> je vybraté zo skupiny obsahujúcej:

50 -vodík;

-C<sub>1-10</sub> alkyl;

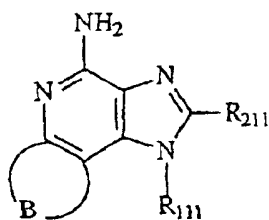
-C<sub>2-10</sub> alkenyl;

-aryl;

-C<sub>1-10</sub>alkyl-O-C<sub>1-10</sub>alkyl;  
 -C<sub>1-10</sub>alkyl-O-C<sub>2-10</sub>alkenyl a  
 -C<sub>1-10</sub>alkyl alebo C<sub>2-10</sub> alkenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybratými zo skupiny obsahujúcej:

-OH;  
 -halogén;  
 -N(R<sub>310</sub>)<sub>2</sub>;  
 -CO-N(R<sub>310</sub>)<sub>2</sub>;  
 -CO-C<sub>1-10</sub> alkyl;  
 -N<sub>3</sub>;  
 -aryl;  
 -heteroaryl;  
 -heterocyklyl;  
 -CO-aryl; a  
 -CO-heteroaryl;

každé R<sub>310</sub> je nezávisle vybraté zo skupiny obsahujúcej vodík a C<sub>1-10</sub> alkyl; a  
 každé R je nezávisle vybraté zo skupiny obsahujúcej vodík, C<sub>1-10</sub>alkyl, C<sub>1-10</sub> alkoxy skupinu, halogén a trifluórmetyl,  
 alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ.



(XI),

v ktorom

B je -NR-C(R)<sub>2</sub>-C(R)<sub>2</sub>-C(R)<sub>2</sub>-; -C(R)<sub>2</sub>-NR-C(R)<sub>2</sub>-C(R)<sub>2</sub>-; -C(R)<sub>2</sub>-C(R)<sub>2</sub>-NR-C(R)<sub>2</sub>- alebo -C(R)<sub>2</sub>-C(R)<sub>2</sub>-C(R)<sub>2</sub>-NR-;

R<sub>111</sub> je vybraté zo skupiny obsahujúcej:

-vodík;  
 -C<sub>1-20</sub> alkyl alebo C<sub>2-20</sub> alkenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybratými zo skupiny obsahujúcej:

-aryl;  
 -heteroaryl;  
 -heterocyklyl;  
 -O-C<sub>1-20</sub> alkyl;  
 -O-(C<sub>1-20</sub>alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;  
 -O-(C<sub>1-20</sub>alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;  
 -O-(C<sub>1-20</sub>alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;  
 -C<sub>1-20</sub>alkoxykarbonyl;  
 -S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-20</sub>alkyl;  
 -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub>alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;  
 -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub>alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;  
 -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub>alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;

-N(R<sub>311</sub>)<sub>2</sub>;

-N<sub>3</sub>;

oxo;

-halogén;

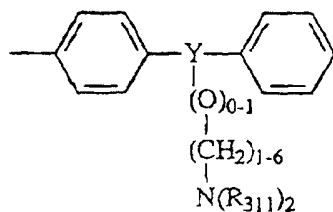
-NO<sub>2</sub>;

-OH; a

-SH; a

-C<sub>1-20</sub> alkyl-NR<sub>311</sub>-Q-X-R<sub>411</sub> alebo -C<sub>2-20</sub> alkenyl-NR<sub>311</sub>-Q-X-R<sub>411</sub>, kde Q je -CO- alebo -SO<sub>2</sub>-; X je väzba, -O- alebo -NR<sub>311</sub>- a R<sub>411</sub> je aryl; heteroaryl; heterocyklyl; alebo -C<sub>1-20</sub> alkyl alebo C<sub>2-20</sub> alkenyl, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybratými zo skupiny obsahujúcej:

- aryl;
- heteroaryl;
- heterocyklyl;
- O-C<sub>1-20</sub> alkyl;
- 5 -O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;
- O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;
- O-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;
- C<sub>1-20</sub> alkoxykarbonyl;
- S(O)<sub>0-2</sub>-C<sub>1-20</sub> alkyl;
- 10 -S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-aryl;
- S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heteroaryl;
- S(O)<sub>0-2</sub>-(C<sub>1-20</sub> alkyl)<sub>0-1</sub>-heterocyklyl;
- N(R<sub>311</sub>)<sub>2</sub>;
- NR<sub>311</sub>-CO-O-C<sub>1-20</sub> alkyl;
- 15 -N<sub>3</sub>;
- oxo;
- halogén;
- NO<sub>2</sub>;
- OH a
- 20 -SH; alebo R<sub>411</sub> je



- kde Y je -N- alebo -CR-;
- 25 R<sub>211</sub> je vybrané zo skupiny obsahujúcej:
  - vodík;
  - C<sub>1-10</sub> alkyl;
  - C<sub>2-10</sub> alkenyl;
  - aryl;
  - 30 -C<sub>1-10</sub> alkyl-O-C<sub>1-10</sub> alkyl;
  - C<sub>1-10</sub> alkyl-O-C<sub>2-10</sub> alkenyl a
  - C<sub>1-10</sub> alkyl alebo C<sub>2-10</sub> alkenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny obsahujúcej:
  - OH;
  - 35 -halogén;
  - N(R<sub>311</sub>)<sub>2</sub>;
  - CO-N(R<sub>311</sub>)<sub>2</sub>;
  - CO-C<sub>1-10</sub>alkyl;
  - N<sub>3</sub>; -aryl ;
  - 40 -heteroaryl;
  - heterocyklyl;
  - CO-aryl a
  - CO-heteroaryl;

každé R<sub>311</sub> je nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík a C<sub>1-10</sub> alkyl; a

- 45 každé R je nezávisle vybrané zo skupiny obsahujúcej vodík, C<sub>1-10</sub> alkyl, C<sub>1-10</sub> alkoxy skupinu, halogén a tri-fluórmetyl, a ich farmaceutický prijateľné soli.

Uvedené zlúčeniny sú opísané v patentoch a patentových prihláškach spomínaných v pôvode vynálezu a každá z nich je tu zahrnutá ako literárny odkaz.

- Uvedené substituenty R<sub>11</sub> - R<sub>111</sub> sa tu vo všeobecnosti označujú ako „1-substituenty“. Výhodnými 1-
- 50 -substituentmi sú alkyl obsahujúci jeden až šesť atómov uhlíka a hydroxyalkyl obsahujúci jeden až šesť atómov uhlíka. Výhodnejší 1-substituent je 2-metylpropyl alebo 2-hydroxy-2-metylpropyl.

Substituenty R<sub>21</sub> - R<sub>211</sub> sa tu vo všeobecnosti označujú ako „2-substituenty“. Výhodnými 2-substituentmi sú vodík, alkyl s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkoxyalkyl, v ktorom alkoxy štruktúra obsahuje jeden

až štyri atómy uhlíka a alkylová štruktúra obsahuje jeden až štyri atómy uhlíka, a hydroxyalkyl s jedným až štyrmi atómami uhlíka. Výhodnejším 2-substituentom je vodík, metyl, butyl, propylhydroxymetyl, etoxymetyl alebo metoxyetyl.

V prípadoch, keď  $n$  môže byť nula, jeden alebo dva,  $n$  je výhodne nula alebo jeden.

#### Výhodné IRM farmaceutické prípravky

Množstvo IRM zlúčeniny, ktoré môže byť terapeuticky účinné v špecifických situáciách, bude závisieť od takých faktorov, ako je aktivita príslušnej zlúčeniny, spôsob podania, konkrétny prípravok a liečený chorobný stav. Z tohto dôvodu tu nie je praktické stanoviť konkrétne množstvá, ktoré sa majú podať; odborníci v problematike sú však schopní určiť vhodné terapeuticky účinné množstvá na základe tu uvedených inštrukcií, informácií dostupných v odbornej literatúre zaoberajúcej sa týmito zlúčeninami a pomocou bežných skúšok. V zmysle, v akom sa tu používa výraz „terapeuticky účinné množstvo“, znamená množstvo zlúčeniny vhodné na vyvolanie terapeutického účinku, ako je indukcia cytokínov, antivírusová a protinádorová aktivita.

Opísané farmaceutické prípravky sa môžu použiť na topické podanie IRM. Mnohé z uvedených prípravkov sú zvlášť výhodné na topické podanie na povrch sliznice. V niektorých praktických uskutočneniach môžu typy prípravku ovplyvňovať farmakokinetiku IRM tak, že znížené koncentrácie IRM poskytnú podobné farmakodynamické účinky, ako sú účinky iných prípravkov, ktoré majú vyššie koncentrácie IRM.

Farmaceutický prípravok podľa tohto vynálezu zahŕňa vo všeobecnosti IRM, mastnú kyselinu, stabilizátory a prostriedok zvyšujúci viskozitu, ako je karbomér. IRM sa môžu pripraviť s použitím metód opísaných v uvedených patentoch v časti o pôvode vynálezu, ako aj v patentoch USA č. 4,988,815; 5,367,076; 5,175,296; 5,395,937 a 5,741,908, objavy, ktoré sú v nich začlenené ako odkazy. Ak nie je uvedené inak, všetky údaje v percentách znamenajú hmotnostné percentá vzťahnuté na celkovú hmotnosť zmesi.

Množstvo IRM prítomné vo farmaceutickom prípravku podľa tohto vynálezu bude množstvom účinným pri liečbe určeného chorobného stavu, na zabránenie recidívy ochorenia alebo na zvýšenie imunity proti ochoreniu. Množstvo IRM je výhodne asi 0,1 hmotnostných % až 9 hmotnostných % vzťahnutých na celkovú hmotnosť prípravku. Množstvo IRM výhodne nepresahuje asi 5 hmotnostných % a najvýhodnejšie asi 0,1 až asi 3 hmotnostné % pre aplikácie na povrch sliznice.

Farmaceutický prípravok podľa tohto vynálezu je obvyčajne emulzia olej vo vode. Olejová zložka prípravku zahŕňa IRM a mastnú kyselinu. Mastná kyselina je prítomná v prípravku v množstve dostatočnom na rozpustenie IRM.

Toto je vo všeobecnosti asi 2 % až asi 45 %, obvyčajne asi 10 % až asi 30 % a výhodne asi 15 % až asi 18 % vzťahnutých na celkovú hmotnosť prípravku. Na prípravky sú vhodné masné kyseliny, ako je kyselina izostearová. IRM sa tiež môže rozpustiť v lineárnych karboxylových kyselinách so šiestimi až ôsmimi atómami uhlíka.

Farmaceutický prípravok podľa tohto vynálezu môže tiež zahŕňať emulgátor, ako je neiónová povrchovo aktívna látka. Vhodnými povrchovo aktívnymi látkami sú napríklad polysorbát 60, sorbitanmonostearát, polyglyceryl-4-oleát, polyoxyetylén(4)lauryléter atď. Na niektoré prípravky sú výhodné povrchovo aktívne látky, ako sú Poloxaméry (napr. Pluronic F68 dodávaný firmou BASF, Ludwigshafen, Nemecko) a sorbitantrioleát (napr. Span 85 dodávaný firmou Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), samotné alebo v kombinácii. Neiónová povrchovo aktívna látka je obvyčajne prítomná v množstve asi 0,5 % až asi 10 % celkovej hmotnosti prípravku. Vo výhodných praktických uskutočneniach nepresiahne celkový obsah emulgátora asi 5 % celkovej hmotnosti prípravku a výhodnejšie asi 3,5 % celkovej hmotnosti prípravku.

Prípravok podľa tohto vynálezu môže tiež zahŕňať prostriedok na zvýšenie viskozity, ako je karbomér, výhodne s mukoadhezívnymi vlastnosťami. Karbomér môže byť prítomný v množstve asi 0,1 % až asi 8 %, výhodne asi 0,5 % až asi 4 %, výhodnejšie asi 0,5 % až asi 3 % a najvýhodnejšie asi 1,0 % celkovej hmotnosti prípravku. K vhodným karbomérom patria kyseliny polyakrylové, ako je Carbopol 934P, Carbopol 971P, Carbopol 940 a Carbopol 974P, ktoré dodáva firma B. F. Goodrich. Výhodným karbomérom je Carbopol 974P.

V niektorých praktických uskutočneniach vynálezu môže prípravok tiež zahŕňať chelatačný prostriedok. Funkciou chelatačného prostriedku je tvoriť chelátový komplex s iónmi kovov. Ak sú prítomné, nechelátované kovové ióny môžu potláčať tvorbu gélu potlačením ionizácie, ktorá uľahčuje tvorbu gélu v prípravku obsahujúcom karbomér. Výhodným chelatačným prostriedkom je disodná soľ kyseliny etyléndiamíntetraoctovej (EDTA) v koncentrácii asi 0,0001 až asi 0,5 %, obvyčajne asi 0,0005 až asi 0,1 % celkovej hmotnosti prípravku.

Môžu sa tiež pridať stabilizátory, ako je metylparabén, kyselina sorbová, propylénglykol atď. V jednom praktickom uskutočnení sa metylparabén a kyselina sorbová nachádzajú pri koncentrácii každého z nich asi 0,05 % až asi 0,3 %, výhodne asi 0,15 % celkovej hmotnosti prípravku, a propylénglykol je prítomný v množstvách až do asi 30 %, výhodne asi 5 %. Zistilo sa, že táto kombinácia stabilizátorov výhodne spĺňa test účinnosti stabilizátora (Preservation Effectiveness Test - PET), 1997 Európsky liekopis, skúška 5.1.3 Účinnosť antimikrobiálnych stabilizátorov - prípravky na topické použitie - kritériá A. Toto robí prípravky

vhodnými na použitie v multidávkovaci bez nepriaznivého ovplyvnenia stability prípravku. Metalparabén a kyselina sorbová sa môžu pred pridaním k prípravku rozpustiť v propylénglykole.

Zvyšok farmaceutického prípravku môže tvoriť voda, čím sa získa prípravok, ktorý sa dá zmyť z povrchu sliznice bežnými fyziologickými očistnými mechanizmami.

Karbomér okrem mukoadhezívnych vlastností tiež zvyšuje viskozitu tvorbou stabilizačného gélu. Mnohé faktory, ako je množstvo olejovej fázy, dávka liečiva a množstvo použitého karboméru ovplyvní hodnotu pH, pri ktorom dochádza ku gélovataniu. V niektorých prípravkoch zvyšuje prítomnosť kovových iónov a povrchovo aktívnych látok hodnotu pH, pri ktorom karbomér tvorí gél. V neprítomnosti chelatačného prostriedku alebo v prítomnosti zvýšených hladín povrchovo aktívnych látok sa teda pH, pri ktorom karbomér géluje, môže zvýšiť. Môže byť preto potrebné pridať organickú alebo anorganickú zásadu alebo inú látku, ktorá uľahčuje tvorbu gélu. Vhodnými anorganickými zásadami sú napríklad KOH, NaOH atď. Hodnota pH farmaceutického prípravku podľa tohto vynálezu je obvyčajne asi 3,0 až asi 7,0, výhodne asi 4,0 až asi 6,0.

#### Aplikácie na povrch sliznice

Podľa tohto vynálezu môžu byť zmesi aplikované topicky, najmä na nezrohovateľé epitelové povrchy, ako sú povrchy sliznice. K povrchom sliznice patria slizničné membrány, ako sú bukálna, gingiválna, nosná, tracheálna, bronchiálna, gastrointestinálna, rektálna, uretrálna, ureterálna, vaginálna, cervikálna, uterinná atď. V závislosti od koncentrácie IRM, zloženia prípravku a druhu povrchu sliznice môže terapeutický účinok zasiahnuť iba povrchové vrstvy povrchu sliznice alebo tkanivá, ktoré sú hlbšie pod povrchom.

V jednom praktickom uskutočnení sa môže opísaný IRM aplikovať topicky na vaginálnu alebo supravaginálnu oblasť krčka maternice na liečbu displastických stavov, ako je cervikálna intraepitelová neoplázia. V niektorých praktických uskutočneniach sú opísané prípravky zvlášť výhodné na cervikálne aplikácie IRM v časovej perióde dostatočnej na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku bez nežiaducej systémovej absorpcie IRM.

#### Cervikálna intraepitelová neoplázia (CIN)

Každoročne sa v USA diagnostikuje približne 16 000 nových prípadov invazívnej rakoviny krčka, napriek rozsiahlemu skriningu žien slúžiacemu na zisťovanie predpovedných bunkových zmien. V samotných USA je to tiež okolo 3 000 smrteľných prípadov spôsobených rakovinou krčku a toto je obvyčajne tiež spôsobené neskorým objavením primárnej rakovinej lézie.

Papanicolaouova skúška (Pap ster) je skriningový test, ktorý sa prijal od roku 1950 ako metóda na detekciu abnormálnych buniek krčka, zahŕňajúca zápal a dyspláziu, ktorá zahŕňa cervikálnu rakovinu. Táto skriningová skúška sa používa v širokom meradle vo vyspelých krajinách a mala významný vplyv na úmrtnosť súvisiacu s rakovinou krčka. Nenormálny Pap ster vyvolá dôkladné sledovanie priebehu ochorenia s možnosťou terapeutických zásahov, ktorými sa deštruujú alebo vyrežú prekancerózne tkanivá. Tieto chirurgické zákroky sú drahé, zaťažujúce pacienta a spojené s mierou neúspešnosti, ktorá je v rozsahu od 2 do 23 % a s publikovanou vyššou mierou neúspešnosti pre rozsiahlejšie lézie. Miera neúspešnosti približne 10 % po liečbe laserom bola nedávno zdokumentovaná.

Ako etiologický faktor pre cervikálnu rakovinu sa pôvodne pokladal vírus herpesu. Postupne sa však menil názor na pôvod z vírusu herpesu na ľudský papilomavírus (HPV), keď sa ukázalo, že cytopatické účinky HPV v experimentálnych sústavách sú veľmi podobné tým, ktoré sa pozorujú pri ľudskom ochorení. Zlepšené experimentálne metódy nedávno umožnili charakterizáciu celého spektra subtypov HPV, ktorá vyústila do záveru, že vysoko rizikové typy HPV (napr. HPV 16, 18 a menej často 31, 33, 35, 45) sú veľmi pravdepodobne výlučným iniciálnym faktorom (t. j. onkogénnym faktorom) pre cervikálnu dyspláziu a následnú rakovinu. Mechanizmus HPV transformácie normálnych buniek na displastické bunky je spojený s onkoproteínmi kódovanými HPV (E6 a E7) z vysoko rizikových genotypov viažucich bunkové produkty tumor supresívnych génov p53 a Rb, čo spôsobuje zlyhanie kontrolného mechanizmu bunkového cyklu, v ktorom p53 a Rb majú významnú úlohu. Okrem toho použitie týchto molekulových metód viedlo k epidemiologickému zisteniu, že HPV je izolovaný z približne 93 % cervikálnych tumorov, čo ďalej posilnilo všeobecne prijatý záver, že infekcia HPV je najvýznamnejším inicializačným faktorom cervikálnej rakoviny.

Expozícia HPV je bežná u sexuálne aktívnych žien, ale nevedie nevyhnutne k dysplázii alebo rakovine u väčšiny z nich. Infikované ženy, ktoré sú nositeľkami perzistentnej vírusovej DNA, majú päťkrát väčšiu pravdepodobnosť perzistentnej dysplázie v porovnaní so ženami, ktoré boli schopné zničiť vírus. Dôležitosť bunkami sprostredkovej imunitnej odpovede (CMI) na infekciu HPV podporuje zistenie, že imunitná odpoveď sprostredkovaná protilátkami nie je účinná pri eliminácii vzniknutej infekcie, ako vyplynulo zo skutočnosti, že pacientky s invazívnou cervikálnou rakovinou majú často vysoké hladiny protilátok proti vírusovým proteínom E6 a E7. Táto konkrétna protilátková odpoveď odráža rozsiahlu antigénovú expozíciu proti zvyšujúcej sa záťaži tumoru. Na rozdiel od zrejme nenáležitého účinku humorálnej imunitnej odpovede, bunkami sprostredkovaná imunitná odpoveď (odozva Th-1-typu) sa zdá byť účinnou pri kontrole progresie tumoru. Regresia intraepitelových lézií je sprevádzaná bunkovou infiltráciou pozostávajúcou z CD4<sup>+</sup> T-bu-

niek, CD8<sup>+</sup> T-buniek, buniek s prirodzeným ničivým účinkom (NK) a makrofágov. Zápalový infiltrát väčšinou súvisel s regresiou tumoru, k čomu nedochádzalo u žien, u ktorých chýbala schopnosť naštartovať zápalovú odozvu a u ktorých sa pozorovala progresia choroby. Okrem toho sa u pacientiek s poruchou imunity sprostredkovanej bunkami vyskytovala vo zvýšenej miere cervikálna rakovina, kým u žien s poruchami produkcie protilátok sa neprejavovala rovnaká náchylnosť.

V jednom výhodnom praktickom uskutočnení vynálezcu predvídajú topickú aplikáciu IRM pri neinvazívnej liečbe cervikálnych chorobných stavov zahŕňajúc cervikálnu intraepitelovú neopláziu (CIN).

#### Intravaginálne aplikátory pre IRM

Na dosiahnutie priaznivého terapeutického alebo profylaktického účinku pri chorobných stavoch cervixu (krčka maternice) je výhodná intravaginálna aplikácia tu opísaného IRM. IRM sa môže aplikovať dávkovacím aplikátorom alebo dávkovačom, ktorý zabezpečí styk IRM s povrchom sliznice cervixu počas dostatočne dlhého času, ktorý je potrebný na dosiahnutie požadovaného terapeutického účinku.

V jednom praktickom uskutočnení sa IRM pripraví ako čapík a užíva sa intravaginálne s použitím aplikátora čapíkov. Vhodnými aplikátormi čapíkov sú známe aplikátory z lepenkovej rúrky určené na zavedenie liečiv do vaginálnej dutiny.

Prípravky podľa tohto vynálezu sa môžu podávať s použitím aplikátora valcového typu. Príkladom vhodného aplikátora valcového typu je možné nájsť v patente USA č. 5,282,789, ktorý je tu zaradený ako odkaz.

V inom praktickom uskutočnení sa IRM podáva priamo na cervikálnu sliznicu. V jednom z takých praktických uskutočnení sa môže IRM aplikovať topicky na cervikálnu sliznicu s použitím priameho cervikálneho aplikátora, ako je pesar. Jeden príklad vhodného pesaru možno nájsť v patente USA č. 4,858,624, ktorý je tu zaradený ako odkaz. Vhodné IRM prípravky na priamu cervikálnu aplikáciu sú opísané skôr a v príkladoch. Vo všeobecnosti IRM pripravený podľa predpisov A - J v uvedených príkladoch sa môže umiestniť na konkrétnu oblasť pesaru, ktorý sa potom aplikuje priamo na krček maternice. Je výhodné, ak je IRM v prípravku zahŕňajúcom viskozitný prostriedok, ako je karbomér, aby sa predĺžil čas pôsobenia IRM na cervix.

Nasledujúce príklady slúžia na ďalší opis prípravkov IRM a metód tohto vynálezu. Príklady však nepredstavujú obmedzenie prípravkov a metód v zmysle a v oblasti využitia vynálezu.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

Vyhodnotenie bezpečnosti, farmakokinetiky (PK) a farmakodynamiky (PD) 1-(2-metylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolín-4-amínu (imiquimodu) aplikovaného na cervix

##### Metódy

Išlo o štúdiu s jednorazovým podaním, náhodnú, dvojnásobne slepú, kontrolovanú placebom so zvyšovaním dávky, pri ktorej sa vyhodnocovalo päť dávok imiquimodu. 50, 100, 150, 200 a 250 mg imiquimodu v krémovom prípravku sa 8 hodín aplikovalo na cervix. Zložky krémovej zmesi imiquimodu použité v tejto štúdii (Prípravok A) sú uvedené v tabuľke 1. Každá dávková skupina sa skladala z 8 osôb (6 aktívnych a 2 placebo), s dvoma skúšobnými osobami liečenými príslušnou dávkou, kým ostatných šesť osôb bolo liečených po prijateľnej odozve u skúšobných osôb. Bezpečnosť sa hodnotila nepriaznivými príznakmi (AE), laboratórnymi skúškami a kolposkopiou s fotodokumentáciou krčka pred podaním a 24 hodín po podaní, prípadne 48 hodín po podaní, ak to bolo potrebné. Systémová expozícia (PK) sa stanovila meraním imiquimodu a metabolitov 48 hodín po dávke a PD odozva sa stanovila analýzou séra na cytokíny: faktora- $\alpha$  nekrózy tumoru (TNF- $\alpha$ ), interferónu- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), agonistu receptora interleukínu-1 (IL-1RA), interleukínu-6 (IL-6), neopterinu (NPT) a 2'5'oligoadenylátsyntetázy (2'5' AS) počas podávania a vo zvolených časoch počas 48 hodín po podaní. Štatistické testy na vyhodnotenie AE a demografie, laboratórnych skúšok, vitálnych známk a ECG boli Fisherov exaktný, Wilcoxon Rank-Sumov, resp. Kruskali Wallisov. Zmeny cytokínov medzi dávkovými skupinami sa porovnávali s použitím Wilcoxon Rank-Suma a zmeny oproti základnej línii sa vyhodnotili pomocou Spearman Rank korelácie.

##### Výsledky

Do štúdie sa zahrnulo tridsaťdeväť vo všeobecnosti zdravých, chirurgicky sterilizovaných žien vo veku 18 - 50 rokov s telesnou hmotnosťou v rámci 25 % odchýlky od ideálnej hmotnosti. Všetky ženy mali normálne výsledky základnej kolposkopie s normálnou alebo hraničnou dyskaryózou na cervikálnej histológii. AE sa pozorovali u všetkých 39 osôb s miernym zvýšením teploty ako najbežnejším príznakom (92 %). Medzi skupinami neboli žiadne rozdiely z hľadiska osôb, ktoré mali jeden alebo viac príznakov alebo v AE pokladaných ako potenciálne alebo pravdepodobne súvisiacich s liečivom. (Vyskytli sa dva vážne AE, ktoré boli pridruženými príznakmi súvisiacimi so zlomeným členkom a jeho chirurgickou reparáciou). V niektorých

laboratórnych parametroch a v tepovej frekvencii boli štatisticky významné zmeny, ktoré sa nepokladali za klinicky významné. V ECG ani vo fyzikálnych skúškach neboli žiadne rozdiely. Panvové a kolposkopické vyšetrenia odhalili niekoľko reakcií u 2 zo 6 osôb, ktoré dostali 250 mg, prejavujúce sa cervikálnymi zmenami v tvare malých vezikúl alebo menšieho vredu. Tieto reakcie ustúpili za 48 hodín. Nepozorovali sa žiadne merateľné hladiny imiquimodu ( $> 5 \text{ ng/ml}$ ) v sére. Významné zmeny oproti základnej línii sa našli pre IFN a IL-6 v 250 mg skupine a v NPT, 2'5' AS a IL-1RA v 150 mg, 200 mg a 250 mg skupine.

Štúdia ukázala, že jednorazová dávka imiquimodu až do 250 mg aplikovaných 8 hodín na cervix u zdravých dobrovoľníkov je bezpečná s minimálnou systémovou expozíciou. Cervikálna aplikácia dávky  $> 150 \text{ mg}$  zvyšuje systémovú koncentráciu určitých cytokínov.

Tabuľka 1

| Zložky               | Prípravok A (% w/w) |
|----------------------|---------------------|
| Imiquimod            | 5,0                 |
| Kyselina izostearová | 25,0                |
| Benzylalkohol        | 2,0                 |
| Cetylalkohol         | 2,2                 |
| Stearylalkohol       | 3,1                 |
| Biela vazelína       | 3,0                 |
| Polysorbát 60        | 3,4                 |
| Sorbitanmonostearát  | 0,6                 |
| Glycerín             | 2,0                 |
| Metylparabén         | 0,2                 |
| Propylparabén        | 0,02                |
| Voda                 | 52,98               |
| Xantánová živica     | 0,5                 |
| pH                   | 5,1                 |
| Viskozita (cP)       | $0,33 \times 10^5$  |

## Príklad 2

## Príprava farmaceutického prípravku B

Tento príklad opisuje nový prípravok na vaginálnu aplikáciu, teda stabilný prípravok s vysokou viskozitou a dobre stabilizovaný, aby splnil kritériá testu na účinnosť stabilizácie (PET). Zložky tohto prípravku v % w/w sú uvedené v tabuľke 2.

Imiquimod sa rozpustil v kyseline izostearovej so Spanom 85. Pluronic F68, EDTA, Carbopol 974P, propylénglykol, kyselina sorbová a metylparabén sa rozpustili vo vode. Po emulgácii za vzniku emulzie olej vo vode sa pridal hydroxid sodný, aby sa dosiahlo pH asi 5,2. Rozsah pH tohto prípravku môže byť asi 4,8 až 6,0.

Tabuľka 2

| Zlúčeniny            | Prípravok B (% w/w) |
|----------------------|---------------------|
| Imiquimod            | 5                   |
| Kyselina izostearová | 28                  |
| Pluronic F68         | 2,98                |
| Čistená voda         | 43,78               |
| Carbopol 974P        | 1,7                 |
| Disodná soľ EDTA     | 0,05                |
| Propylénglykol       | 15                  |
| Kyselina sorbová     | 0,15                |
| Metylparabén         | 0,15                |
| Span 85              | 2,02                |
| 5N NaOH              | 1,17                |
| pH                   | 5,1                 |
| Viskozita (cP)       | $6,4 \times 10^5$   |

## Príklad 3

## Príprava farmaceutických prípravkov C-F

Farmaceutické prípravky C-F sa pripravili zo zložiek uvedených v tabuľke 3. Spôsob prípravy prípravkov C-F bol rovnaký, ako je uvedené pri príprave prípravku B v príklade 2.

Tabuľka 3

| Zloženie             | Prípravok C<br>(% w/w) | Prípravok D<br>(% w/w) | Prípravok E (%<br>w/w) | Prípravok F<br>(% w/w) |
|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Imiquimod            | 1,0                    | 1,0                    | 3,0                    | 3,0                    |
| Kyselina izostearová | 5,6                    | 28,0                   | 16,8                   | 28,0                   |
| Pluronic F68         | 1,79                   | 1,79                   | 1,79                   | 1,79                   |
| Čistená voda         | 1 69 05                | 48 30                  | 1 56,25                | 46                     |
| Carbopol 974P        | 2,8                    | 2,10                   | 2,5                    | 1,80                   |
| Disodná soľ EDTA     | 0,05                   | 0,05                   | 0,05                   | 0,05                   |
| PG*                  | 15,0                   | 15,0                   | 15,0                   | 15,0                   |
| Kyselina sorbová     | 0,15                   | 0,15                   | 0,15                   | 0,15                   |
| Metylparabén         | 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 (cP)       | $5,8 \times 10^5$      | $8,8 \times 10^5$      | $11,0 \times 10^5$     | $10,0 \times 10^5$     |

\*PG je propylénglykol

## Príklad 4

Transport imiquimodu cez bezsrstú kožu myši z dvoch prípravkov A a B, oba s 5 % w/w imiquimodu

Obr. 1 je graf výsledkov štúdií prenikania imiquimodu prípravkov A a B z príkladov 1 a 2 s použitím bezsrstej kože myši podľa postupu opísaného v patente USA č. 5,238,944, ktorého úplný opis je tu začlenený ako odkaz.

V stručnosti, bezsrstá myšia koža sa odobrala zo samíc bezsrstých myši, ktoré mali 5 až 7 týždňov (dodaná firmou Charles River). Pred použitím sa koža skladovala na ľade. Koža myši sa upevnila v difúznej nádobke typu, ktorý je uvedený v patente USA č. 5,238,944. Koža myši sa upevnila epidermálnou stranou nahor medzi hornou a spodnou časťou nádobky, ktoré držia pospolu pomocou uzáveru s guľovým kĺbom.

Časť nádobky pod upevnenou kožou sa úplne naplnila receptornou tekutinou 0,1 N HCl tak, že táto receptorná tekutina bola v styku s kožou. Receptorná tekutina sa miešala magnetickou miešacou tyčinkou a magnetickým miešadlom.

Keď sa koža upevnila v difúznej nádobke, približne  $100 \pm 5$  mg skúšaného prípravku sa nanieslo na epidermálnu (vrchnú) stranu kože tak, aby pokryla v rovnomernej vrstve iba tú plochu kože, ktorá mala byť v kontakte s receptornou tekutinou. Prípravky sa aplikovali na kožu predtým, než sa receptorná tekutina pridala do nádobky pod kožou.

Nádobka sa potom umiestnila do komory s konštantnou teplotou (31 °C). Na udržiavanie konštantnej teploty využívala komora výmenník tepla pripojený ku kúpeľu s konštantnou teplotou, s ventilátorom na cirkuláciu vzduchu. Receptorná tekutina sa počas experimentu miešala pomocou magnetickej miešacej tyčinky, aby sa zabezpečila homogenita vzorky a zredukovala sa difúzna bariéra na dermálnej strane kože. V určitých časových intervaloch (1, 2, 4, 6, 8, 12 a 24 hodín) sa celý objem receptornej tekutiny odobral a okamžite nahradil čerstvou receptornou tekutinou. Odobratá receptorná tekutina sa analyzovala na obsah imiquimodu bežnou vysokotlakovou chromatografiou nasledujúcim spôsobom:

Detektor: UV pri 258 nm; mobilná fáza: 25/75 acetonitril/voda obsahujúca 1 % trietylamínu, 0,2 % 1-oktán-sulfonátu s pH nastaveným na 2,0 pomocou  $H_3PO_4$ ; stacionárna fáza: C8 Zorbax RX-C85  $\mu$ ; rýchlosť toku: 2 ml/min.; čas merania: približne 10 minút.

Kumulatívny rozsah penetrácie sa zobrazil ako funkcia času, až kým sa dosiahol ustálený stav.

## Príklad 5

Transport imiquimodu cez bezsrstú kožu myši z prípravkov C-F s 1 % w/w a 3 % w/w imiquimodu a s premenlivými koncentraciami kyseliny izostearovej (ISA)

Tabuľka 4 uvádza koncentrácie imiquimodu, kyseliny izostearovej, viskozitu, pH a ustálený stav difúzie ( $\mu$ g/h) prípravkov C - F cez holú kožu myši. Výsledky sú graficky znázornené na obr. 2. Postup použitý na štúdium penetrácie cez kožu bol rovnaký ako ten, ktorý je opísaný v príklade 4.

Tabuľka 4

| Prípravok | Koncentrácia IRM<br>(% w/w) | Koncentrácia ISA<br>(% w/w) | Viskozita<br>( $\times 10^{-5}$ cps) | Ustálený stav difúzie<br>( $\mu\text{g/h}$ ) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| 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                                         |

## Príklad 6

- 5 Porovnanie farmakokinetiky imiquimodu pri potkanoch po jednorazovej vaginálnej aplikácii prípravku A a prípravku B

Koncentračné profily imiquimodu v sére ako funkcie času sa porovnávali pri potkanoch s vykonanou ovariectómiou po podaní jednorazovej intravaginálnej dávky prípravku A alebo prípravku B. Dávka týchto dvoch 5 % w/w prípravkov bola taká, aby sa dosiahla hladina dávky 35 mg/kg. Po podaní dostal každý potkan nákrčníky, aby sa zabránilo odstráneniu prípravku vylízaním. Po asi 6 hodinách sa vagina vypláchlala a nákrčníky sa odstránili. Vzorky krvi sa odoberali pred podaním a 0,5, 1, 2, 3, 4 a 5 hodín po podaní. Vďaka vyššej viskozite prípravku B bolo intravaginálne podanie potkanovi podstatne ľahšie a retencia prípravku B bola lepšia ako pri prípravku A.

Sérum sa analyzovalo na imiquimod pomocou HPLC. Priemerné koncentrácie imiquimodu v sére ako funkcia času sú znázornené na obr. 3. Čas potrebný na dosiahnutie maximálnych koncentrácií imiquimodu ( $T_{\max}$ ) boli podobné (1 h) pre oba prípravky. Maximálna koncentrácia imiquimodu ( $C_{\max}$ ) pre prípravok B však bola približne 1,6-krát väčšia než pre prípravok A a príslušná plocha pod krivkou závislosti od času (AUC) bola 3,3-krát väčšia (obr. 4). Z týchto údajov vyplýva, že rýchlosť a rozsah absorpcie imiquimodu bol väčší z prípravku B ako z prípravku A.

## Príklad 7

## Príprava farmaceutického prípravku G

Percentuálny (w/w) obsah zložiek prípravku G je uvedený v tabuľke 5.

Olejová fáza sa pripravila nasledujúcim spôsobom: Imiquimod (20,0 g) sa pomaly pridával za miešania do kyseliny izostearovej (3 000 g). Zmes sa miešala a zahrievala podľa potreby až do 55 °C, aby sa uľahčilo rozpúšťanie imiquimodu. Po ukončení rozpúšťania sa zahrievanie vyplo. Pridal sa sorbitan-trioleát (200 g) a zmes sa dôkladne rozmiešala. Za miešania sa pomaly pridala karbomér 974. Miešanie pokračovalo dovtedy, kým sa karbomér rovnomerne dispergoval v olejovej fáze. Olejová fáza sa potom nechala vychladnúť na teplotu nižšiu ako 30 °C.

Vodná fáza sa pripravila nasledujúcim spôsobom: K propylénglykolu (1 000 g) sa za miešania pridala kyselina sorbová (30,0 g) a metylparabén (40,0 g). Výsledná zmes sa miešala a opatrne zohrievala (< 45 °C), až kým sa získal roztok. Zdroj tepla sa odstránil. K roztoku sa pridala Polaxamer 188 (500 g). Výsledná zmes sa miešala, až kým sa polaxamer dôkladne zmočil. Získaná suspenzia sa potom pridala k roztoku disodnej soli EDTA (10,0 g) v čistenej vode (13 950 g). Výsledná zmes sa miešala, kým sa nezískal číry roztok.

Vodný roztok hydroxidu sodného sa pripravil rozpustením peliet hydroxidu sodného (50 g) v čistenej vode.

K vodnej fáze sa pridala olejová fáza a potom sa pridala roztok hydroxidu sodného. Výsledná zmes sa miešala minimálne 30 minút, kým sa nezískal hladký a lesklý krém. Stanovilo sa pH a ak bolo potrebné, upravilo sa na 5,6 - 5,8 hydroxidom sodným.

## Príklad 8

## Príprava farmaceutických prípravkov H - J

Farmaceutické prípravky H - J sa pripravili s použitím metódy z príkladu 7. Percentuálne (w/w) množstvo zložiek v prípravkoch je uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5

| Zložka prípravku     | G<br>(% w/w) | H<br>(% w/w) | I<br>(% w/w) | J<br>(% w/w) |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Kyselina izostearová | 15,00        | 15,00        | 15,00        | 18,00        |
| Imiquimod            | 0,10         | 0,50         | 1,50         | 3,00         |
| Sorbitantrioleát     | 1,00         | 1,00         | 1,00         | 1,00         |
| Propylénglykol       | 5,00         | 5,00         | 5,00         | 5,00         |

| Zložka prípravku | G<br>(% w/w) | H<br>(% w/w) | I<br>(% w/w) | J<br>(% w/w) |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Kyselina sorbová | 0,15         | 0,15         | 0,15         | 0,15         |
| Metylparabén     | 0,20         | 0,20         | 0,20         | 0,20         |
| Čistená voda     | 75,00        | 74,60        | 73,60        | 69,10        |
| Disodná soľ EDTA | 0,05         | 0,05         | 0,05         | 0,05         |
| Polaxamer 188    | 2,50         | 2,50         | 2,50         | 2,50         |
| Karbomér 97      | 1,00         | 1,00         | 1,00         | 1,00         |
| Hydroxid sodný   | qs           | qs           | qs           | Os           |
| Spolu % w/w      | 100          | 100          | 100          | 100          |

Ako vyplýva z predchádzajúcej diskusie, je významné, že imidazolchinolínamíny, imidazopyridínamíny, 6,7-kondenzované cykloalkylimidazopyridínamíny a 1,2-premostené imidazochinolínamíny podľa tohto vynálezu môžu byť prospešné pri liečbe chorobných stavov súvisiacich so sliznicou zahŕňajúcich cervikálne displázie. Okrem toho opísané farmaceutické prípravky môžu byť zvlášť vhodné na topickú aplikáciu IRM na povrch sliznice.

Z predošlého podrobného opisu a z príkladov bude zrejmé, že v prípravkoch a v metódach tohto vynálezu sa môžu urobiť úpravy a zmeny bez toho, aby to znamenalo odchýlenie sa od zmyslu a oblasti využitia vynálezu. Preto sa predpokladá, že všetky úpravy a overenia neodchyľujúce sa od zmyslu tohto vynálezu patria do oblasti patentových nárokov a ich ekvivalentov.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie zlúčeniny modifikujúcej imunitnú odpoveď, t. j. IRM zlúčeniny, vybranej zo skupiny pozostávajúcej z imidazochinolínamínov, imidazopyridínamínov, 6,7-kondenzovaných cykloalkylimidazopyridínamínov, 1,2-premostených imidazochinolínamínov, tiazolo- a oxazolochinolínamínov a pyridínamínov, imidazonaftyridín a tetrahydroimidazonaftyridínamínov na výrobu farmaceutického prípravku na liečbu cervikálnej dysplázie, pričom prípravok navyše obsahuje: mastnú kyselinu; stabilizátory a karbomér.

2. Použitie podľa nároku 1, kde stabilizačný systém zahŕňa propylénglykol.

3. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je imidazochinolínamín.

4. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je imidazopyridínamín.

5. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je 6,7-kondenzovaný cykloalkylimidazopyridínamín.

6. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je 1,2-premostený imidazochinolínamín.

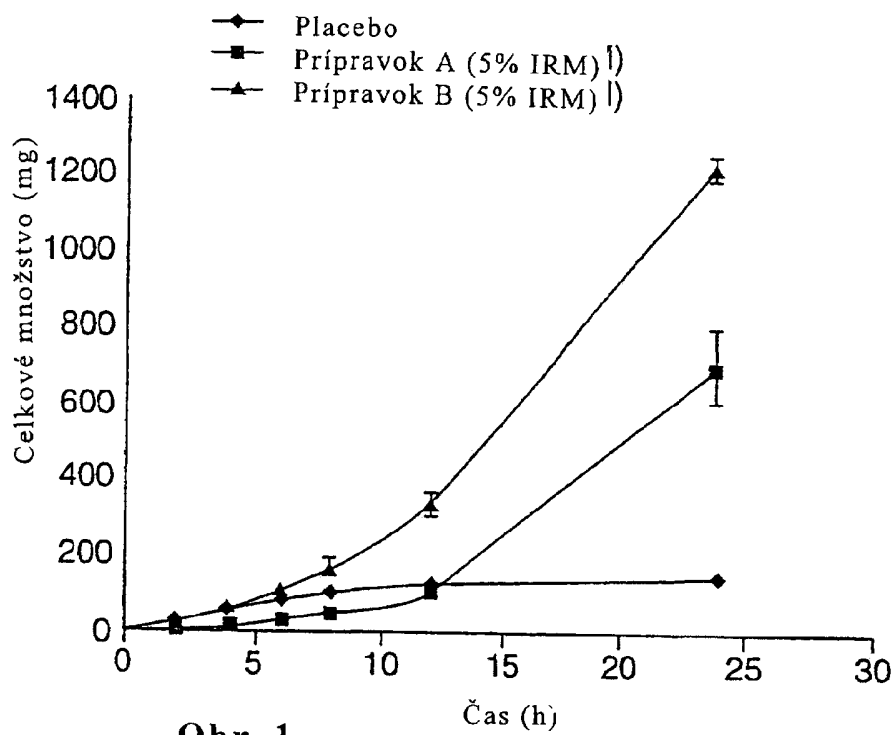
7. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je tiazolo- alebo oxazolochinolínamín, alebo pyridínamín.

8. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je imidazonaftyridínamín.

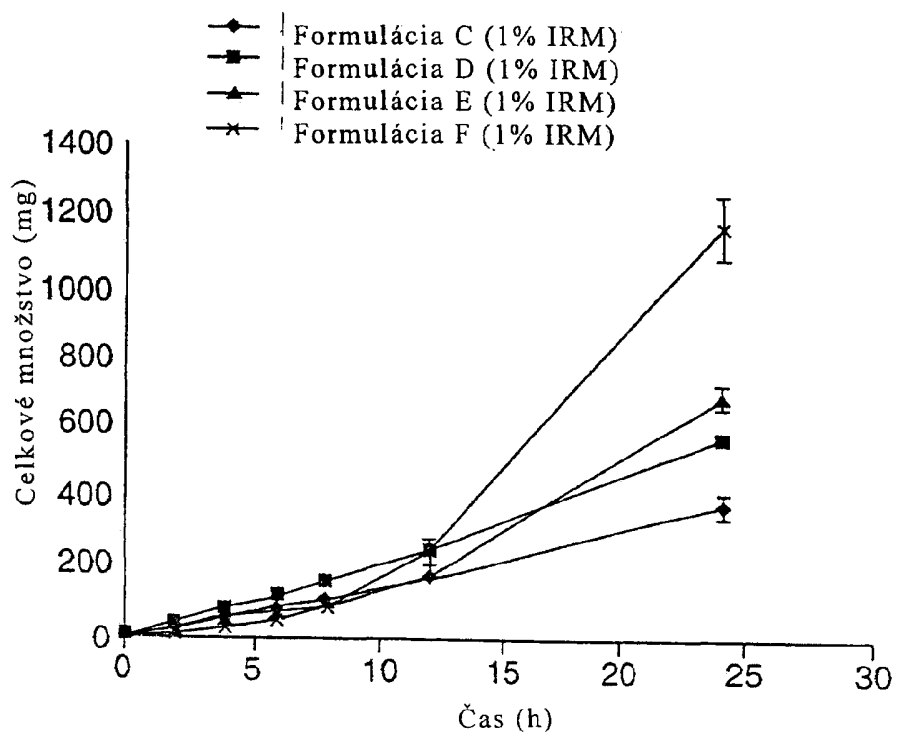
9. Použitie podľa nároku 1, kde IRM zlúčeninou je tetrahydroimidazonaftyridínamín.

10. Použitie podľa nároku 2, kde stabilizačný systém ďalej obsahuje metylparabén.

1/3

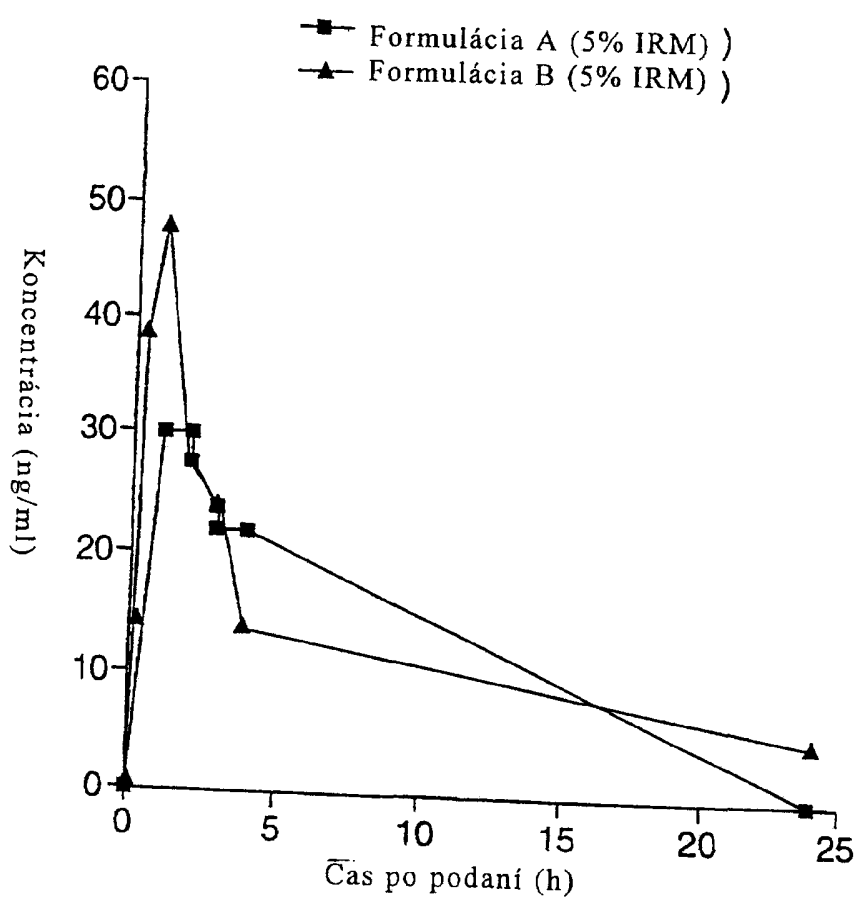


Obr. 1



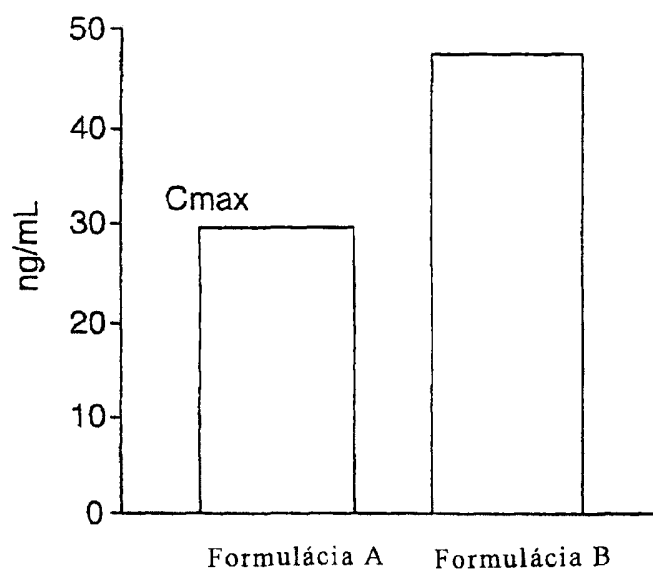
Obr. 2

2/3

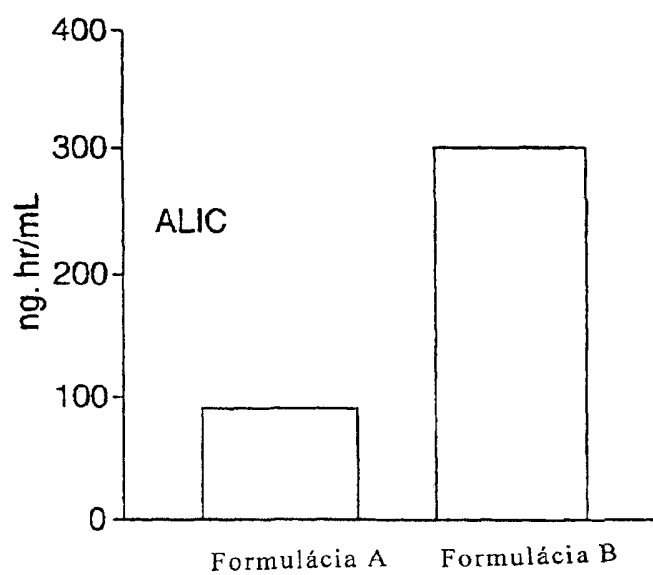


Obr. 3

3/3



**Obr. 4A**



**Obr. 4B**

Koniec dokumentu