

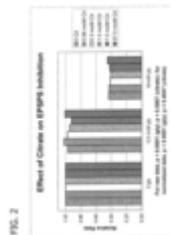
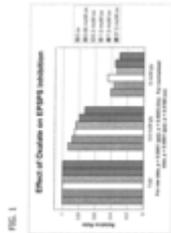
# Glyphosat-Formulierungen und deren Verwendung für die Hemmung der 5-Enolpyruvylshikimat-3-Phosphat-Synthase

## US 7771736 B2

### Zusammenfassung

Protozoenparasiten Phylum Apicomplexa umfassen einige der wichtigsten Verursacher menschlicher und tierischer Erkrankungen, insbesondere Malaria. Die Entdeckung, daß eine Organelle innerhalb Parasiten dieser Stamm gefunden stammt vermutlich von einem Plastiden pflanzlicher Herkunft hat sich die Forschung auf die Wirkung der chemischen herbizide Mittel auf Apicomplexa stimuliert. Wichtig ist, dass das Wachstum dieser Parasiten durch das Herbizid Glyphosat inhibiert werden, was darauf hindeutet, dass die Shikimatweges ein gutes Ziel für die Entwicklung neuer Anti-Parasiten-Mittel zu machen. Die vorliegende Erfindung offenbart die Verwendung der herbiziden Mittel Glyphosat in Kombination mit dem mehrwertigen Anions Oxalsäure für die Prävention und Therapie dieser pathogenen Infektionen.

### Bilder(2)



### Ansprüche(8)

1. Verfahren zur Behandlung eines tierischen Subjekt für einen pathogenen Infektion, wobei die Infektion durch ein Pathogen enthält, das Enzym 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase, wobei das Enzym Empfindlichkeit gegen Hemmung der Enzymaktivität durch das herbizide Mittel Glyphosat, das Verfahren, umfassend das Verabreichen an das Tier einer therapeutisch oder prophylaktisch wirksamen Menge eines Glyphosat-Quelle und einer Dicarbonsäure Quelle.
2. Verfahren Anspruch 1, wobei die Dicarbonsäure Oxalsäure oder ein Salz davon.
3. Verfahren Anspruch 1, worin das Glyphosat Quelle ein Salz von Glyphosat.
4. Verfahren Anspruch 1, worin das Glyphosat Quelle ein Ester von Glyphosat ist.
5. Verfahren Anspruch 1, wobei das Individuum Säugetier.
6. Verfahren Anspruch 1, wobei das Individuum ein Mensch ist.
7. Verfahren Anspruch 1, worin das Glyphosat Quelle intravenös verabreicht wird.
8. Verfahren Anspruch 1, worin das Glyphosat Quelle oral verabreicht wird.

### Beschreibung

#### Verweis auf verwandte Anmeldungen

Diese Anmeldung beansprucht den Nutzen der vorläufigen US-Anmeldung Ser. Nummer 60 / 407.032, eingereicht am 30. August 2002, dessen gesamte Offenbarung hierin durch Bezugnahme aufgenommen ist.

## GEBIET DER ERFINDUNG

Diese Erfindung bezieht sich auf die in vivo Verwendung von N-Phosphonomethylglycin, die allgemein als Glyphosat oder ein Salz, Ester oder anderes Derivat davon bekannt ist, in Kombination mit einer Dicarbonsäure oder einem Derivat davon, zur Behandlung von pathogenen Infektionen, einschließlich Infektionen des Säugetieren durch apicomplexan Parasiten.

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Shikimatweges ist ein alter Weg, der in Primär- und Sekundärstoffwechsel beteiligt ist und in allen Prokaryoten vielen niederen Eukaryoten und Pflanzen zu finden, aber nicht bei Säugetieren. Im Primärstoffwechsel, die Funktion des Weges, die Vorläufer für die Herstellung der aromatischen Aminosäuren und para-Aminobenzoessäure ist. Shikimatweges umfasst, die Enzyme und Metaboliten durch Umwandlung gebildeten 3-Desoxy-D-arabinoheptulosonic 3-phosphat (DAHP) zu Säure, das trifurcation Punkt für die drei Wege, die für die Produktion von Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin Chorisminsäure.

Die Bedeutung Shikimatweges Zellviabilität durch Experimente, die zur Störung der Enzymfunktion führt dargestellt. Bei Pflanzen, die Shikimatweges Enzym EPSP-Synthase, hat durch einen chemischen Inhibitor-Strategie, die in kommerziell erfolgreiche, breite Palette, post-emergent Herbizid Glyphosat genannt geführt hat gezielt worden. Glyphosat hemmt den Shikimisäure-Weg, der zu der Biosynthese aromatischer Verbindungen, einschließlich Aminosäuren, Pflanzenhormonen und Vitaminen führt. Insbesondere hemmt Glyphosat die Umwandlung von Phosphoenolpyruvinsäure (PEP) und 3-phosphoshikimic Säure zu 5-Enolpyruvyl-3-phosphoshikimic Säure durch die Bindung an das Enzym 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphat-Synthase (nachstehend als EPSP-Synthase oder EPSPS bezeichnet).

In verschiedenen Mikrobenarten, eine Analyse des Shikimatweges wurde aus genetisch durch die Konstruktion von Mutanten durchgeführt. Bei Mutanten von virulenten prokaryontische oder eukaryontische mikrobielle Spezies fehlt Enzyme bei verschiedenen Schritten in diesem Weg, der sogenannte *aro*<sup>-</sup> Mutanten verwendet werden, um Tiere zu infizieren, wird deren Virulenz allgemein beobachtet abzuschwächenden (Leech et al 1995 J. Biol. Chem. 270: 25.827-25.836 und Gunel-Ozcan et al 1997. Mikrobielle Krankheitserreger-17: 169-174). Nach der Infektion mit *aro*<sup>-</sup> Mutanten von *S. typhimurium*, sind Mäuse resistent gegen weitere mit dem Wildtyp-Stamm herausfordern.

Kürzlich hat die Shikimatweges in Apicomplexa wie charakterisiert *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* (Malaria) und *Cryptosporidium parvum* (: 801-805 Roberts et al 1998 Nature 393). Zusätzlich Roberts et al. berichtet, dass das Wachstum dieser Parasiten durch Glyphosat inhibiert werden.

Die Beobachtungen, die sowohl chemische als auch genetische Hemmung Shikimatweges führt zu einer verminderten Lebensfähigkeit der Zellen hat das Interesse an der Bahn als ein mögliches Ziel für die medikamentöse Therapie bei akuter mikrobiellen Infektion stimuliert. Es ist wahrscheinlich, dass Verbindungen, die die Aktivität von Shikimat-Enzyme hemmen können, werden nicht zum Zelltod führen des infizierenden Mikroben, sondern wird in der Dämpfung in einer Weise analog zu dem Phänotyp Shikimatweges Mutanten führen. Als antimikrobielle Mittel können diese Verbindungen voraussichtlich Stasis eher induzieren als Zell-Lyse oder Tod, so dass die Infektion durch das Immunsystem des Wirtes gelöscht

werden. Ein solches Ergebnis ist wünschenswert, da es die absolute selektiven Druck für das Wachstum von resistenten Mutanten, die zwangsläufig der Fall wäre, wenn die verwendeten Verbindungen verursachte Zelltod auszuwählen verbessern. Zusätzlich Diese Strategie kann auch in einem Grad der Immunschutz, die Reinfektion verhindern resultieren. Als wirksame Verbindungen sind wahrscheinlich keine infizierenden Mikroorganismen abzutöten, werden die Risiken des toxischen Schock verursacht durch beispieles wird bakterielles Protein und Zelltrümmer, minimiert, wenn die Behandlung verabreicht werden.

Einzellige Parasiten des Stammes Apicomplexa gehören die Erreger der menschlichen Krankheit Malaria, wie auch die Agenten von Rindern Krankheiten wie Texas Vieh Fieber und East Coast Fieber. Weiterhin sind die Erreger der menschlichen Krankheit Toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, ist auch in diesem Stamm (Schmidt, GD und Roberts, LS 1985. Foundations of Parasitology gefunden. St. Louis, Times Spiegel / Mosby, pp. 149, 173-178 ).

Malaria ist eine der wichtigsten Krankheiten der Menschheit. Zwei Milliarden Menschen sind in Gefahr, an Malaria; mehr als 200 Millionen Menschen von der Krankheit angesteckt, und 3 Millionen Menschen sterben der Malariainfektion jedes Jahr. Die Krankheit wird durch vier Spezies von Plasmodium verursacht *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium malariae*. Stämme der häufigsten und schwersten Erreger, *P. falciparum*, *Beständigkeit gegenüber vielen der derzeitigen Medikamente in der Behandlung verwendet entwickelt und Arzneimittelresistenz wurde auch in gemeldet P. vivax* (Pudney, M. "Antimalaria: Von Quinine zur Atovaquon" in: Hunter, PA, Darby, GK und Russell, NJ Fifty Years of Antimicrobial: Historische Perspektiven und Zukunftstrends (Cambridge, Society for General Microbiology, 53. Symposium, 1995) , pp. 229-247).

Chemikalien auf den Triazin Herbizidklasse gehören, als potentielle therapeutische Mittel vorgeschlagen. Solche Aktivität gegen einige Apicomplexa wird angenommen, dass aus der Wechselwirkung des Herbizids mit dem D1-Proteins des photosynthetischen Reaktionszentrums von Organellen der Parasiten (Hackstein, JHP et al 1995. Parasitology Forschung. 81: 207-216) zur Folge haben. Darüber hinaus Dinitroanilinherbizide bekannt, dass Inhibitoren von Pflanzen Mikrotubuli auch einige apicomplexan Parasiten (Stokkermans, TJW et al 1996. Experimentelle Parasitologie 84.: 355-370) zu hemmen. Andere haben herbizide Mittel, die Carotinoid-Synthese oder bestimmte herbizide Mittel, die Fettsäuresynthese als Inhibitoren der apicomplexan Parasiten (siehe US-Patent Nr. 5.877.186) inhibieren nominiert.

Kürzlich, Oxalsäure, eine Dicarbonsäure, wurde gezeigt, daß die herbizide Wirksamkeit von Glyphosat zu erhöhen (siehe US-Patent Nr. 5.863.863). Die Wirkungsweise von Oxalsäure wurde jedoch auf seine Fähigkeit, mit kationischen Amin-Tensiden und Oxalsäure in Wechselwirkung in Form einer Verstärkerzusammensetzung, die Oxalsäure und kationische Tenside, die dann verwendet wurde, um kommerziellen Glyphosat-Formulierungen verdünnte Formulierung zurückzuführen. Oxalsäure und andere mehrwertige Anionen, die gute Chelatbildner sind, wurde gezeigt, dass Glyphosat Leistung durch Sequestrierung von zweiwertigen Kationen zu verbessern. Jedoch hat die Verwendung von Komplexbildnern als Zusätze zu Glyphosat in der Literatur berichtet worden.

## ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

Unter den verschiedenen Aspekten der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines Patienten durch ein Pathogen enthält, das Enzym 5-Enolpyruvoylshikimat-3-phosphat-Synthase-infiziert ist oder anfällig für eine Infektion. Kurz gesagt ist daher die

vorliegende Erfindung ein Verfahren zur therapeutischen oder prophylaktischen Behandlung eines Individuums für einen pathogenen Infektion gerichtet, wobei das Verfahren das Verabreichen Glyphosat oder ein Salz, Ester oder anderes Derivat davon und einer Dicarbonsäure oder einem Derivat davon.

Die vorliegende Erfindung ist ferner auf Formulierungen zur Behandlung von pathogenen Infektionen bei einem Patienten, der dessen bedarf, gerichtet. Die Formulierung umfasst ein Glyphosat oder ein Salz, Ester oder anderes Derivat davon, eine Dicarbonsäure oder ein Derivat davon und ein pharmazeutisch annehmbares Vehikel.

## BESCHREIBUNG DER FIGUREN

Fig. 1 wurde -Oxalic Säure gezeigt, um die Hemmung von EPSPS von Glyphosat durch Messung der Geschwindigkeit der katalytischen Aktivität von Mais-EPSPS auf S3P und PEP erhöhen. Diese Beobachtungen zeigten, daß die Hauptwirkungsweise von Oxalsäure auf der Enzyzebene.

Fig. 2 -Trotz der hohen Affinität von Zitronensäure zu, verglichen mit Oxalsäure Metallionen (um eine Größenordnung höher) fehlgeschlagen Zitronensäure zu einer Verbesserung der Glyphosatwirksamkeit auf verschiedenen Unkrautarten zeigen. Sowie Zitronensäure hatte keine Wirkung auf die Hemmung durch Glyphosat EPSPS.

## BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN EMBODIEMENTS

Zahlreiche Veröffentlichungen beschreiben die Struktur EPSPS und konformationellen Änderungen, die während der Bindung S3P, ein Substrat und Glyphosat, ein Inhibitor EPSPS auftreten. Dieses Enzym besteht aus zwei einzelnen halbkugelförmigen Domänen von einem doppelsträngigen Scharnier verbunden. Die aktive Stelle wird angenommen, dass in dem Inter-Domain-Spalte oder der Gelenkregion befinden. Ein Gradient von positiver Ladung, die das Substrat leitet und Inhibitor-Molekülen, von denen jedes mehrwertige Anionen an das aktive Zentrum. Die Konformationsänderung von der offenen in die geschlossene Form des Enzyms wird angenommen, dass durch eine Kombination von elektrostatischen und Wasserstoffbrücken-Wechselwirkungen zwischen den anionischen Liganden und kationischen aktiven Stelle des Enzyms auftritt. Die in diesen Wechselwirkungen beteiligt Schlüsselaminosäurereste sind basische Reste (wie Arginin, Histidin und Lysin). Da Glyphosat ist ein wirkungsvoller Inhibitor von EPSPS, wird allgemein angenommen, dass die Bindung von Glyphosat S3P-EPSPS ist sehr eng. Es hat sich gezeigt, dass Glyphosat bindet an den S3P-EPSPS Komplex besser als das native Enzym (Ream, JE, et al (1992) Biochemistry. 31: 5528-5534).

Aufgrund dieser hohen Bindungs Wirksamkeit von Glyphosat an das Zielenzym-Substrat-Komplexes und durch die hervorragende inhibitorische Wirksamkeit von Glyphosat und seine herbizide Wirksamkeit haben sich die Bemühungen in Richtung effiziente Lieferung von Glyphosat zu der Zielstelle und nicht viel Aufmerksamkeit auf bezahlt gerichtet die Wirksamkeit des Bindungsprozesses.

Überraschenderweise hat es sich jedoch herausgestellt, dass die hemmende Wirkung von Glyphosat auf EPSPS kann durch die gleichzeitige Verwendung einer Dicarbonsäure-Komponente erhöht werden kann, wie beispielsweise Oxalsäure, oder ein Derivat davon. Ohne an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein, die ein polyvalentes anionisches Spezies wie Oxalat wird angenommen, dass als Molekular Klammern wirken, wodurch durch eine

Kombination von elektrostatischen Wechselwirkungen mit basischen Aminosäureresten um die aktive Stelle wird der geschlossene Konformation des Enzyms stabiler gemacht. Dies würde die K abzusenken  $\alpha$  des S3P-EPSPS-Glyphosat-ternären Komplexes. Daten in der Literatur von Röntgenkristallographie gemeldet haben die 427 Aminosäureseitenketten eindeutig identifiziert. Jede der sechs  $\alpha$ -Helices im oberen Bereich und vier der sechs  $\alpha$ -Helices im unteren Domäne mit basischen Aminosäurereste begrenzt. Wechselwirkung von mehrwertigen Anionen der korrekten sterischen Anforderungen in dieser basischen Aminosäurereste an der Oberfläche der beiden Domänen des Enzyms durch elektrostatische Wechselwirkung würde einen Heftvorgang zu erzeugen. Solche Heftvorgang nur auf einem bereits geschlossen ist, wenn auch teilweise geschlossene Konformation des ternären Komplexes aus S3P-EPSPS-Glyphosat möglich. So wurde beispielsweise Oxalat gezeigt, um die Hemmung von EPSPS von Glyphosat sowie seine herbizide Wirksamkeit in ganze Pflanzen zu verbessern. Oxalsäure wurde gezeigt, dass die Hemmung von EPSPS von Glyphosat durch Messung der Geschwindigkeit der katalytischen Aktivität von Mais-EPSPS auf S3P und PEP erhöhen. Diese Beobachtungen zeigen, daß die Hauptwirkungsweise von Oxalsäure auf der Enzymebene (sieheFIG. 1).

Basierend auf Enzymstudien und Ganzpflanzenantwort, hat Oxalsäure selbst keine herbizide Eigentum. So scheint es, dass eine oder mehrere Oxalat-Moleküle wirken als molekulare Grundnahrungsmittel (n), so dass die S3P-EPSPS-Glyphosat-Komplex straffer und keine hemmende Wirkung auf das Enzym auf eigene Faust nicht haben. Dies würde sehr spezielle Ausrichtung der anionische Reste sowie Raumbedarf erfordern. So kann zum Beispiel verbessert Oxalat das Enzym die Bindung von Glyphosat, aber Citrat nicht, obwohl Citrat ein dreiwertiges Ion mit einer zusätzlichen OH-Rest für H-Bindung mit den Aminosäureresten.

Somit wird der Heftvorgang nicht von der absoluten Anzahl der anionischen Stellen so viel wie es auf der geeigneten Dimension des Moleküls abhängig ist. Eine solche Verbindung mit Heftvorgang zum Schließen der ternäre Komplex fester, wodurch die Hemmung des Enzyms verbessert ist im Rahmen dieser Erfindung beansprucht. Das Neue hier ist die genaue Voraussetzung für eine solche Verbindung, die es der Hemmung des Enzyms zu erhöhen würde.

Der Hauptunterschied hier aus der veröffentlichten Literatur ist die Anforderung, dass die mehrwertigen Ionen sollten die Hemmung von EPSPS Glyphosat durch Wechselwirkung mit dem Zielenzym vermutlich durch diese Klammermechanismus zu erhöhen, ist. Während die meisten der polyvalenten Anionen sind Metallchelatbildner, haben sie nicht die gleiche Antwort zu entlocken auf das Enzym, wie in der vorliegenden Erfindung vorgeschlagen. Dies wurde deutlich durch den Vergleich Oxalat und Citrat in den Enzym-Studien etabliert.

Die Fähigkeit von Zitronensäure und Oxalsäure, um zweiwertige Metallionen zu binden, ist in Tabelle 1. Trotz der hohen Affinität von Zitronensäure zu, verglichen mit Oxalsäure (eine Größenordnung höher) Metallionen gezeigt, fehlgeschlagen Zitronensäure zu einer Verbesserung der Wirksamkeit zeigen Glyphosat auf verschiedenen Unkrautarten. Auch hat Zitronensäure keine Auswirkungen auf EPSPS Hemmung durch Glyphosat (sieheFIG. 2).

TABELLE 1

Chelator	Metallion	Melden Sie sich K (Bindungskonstante)
Zitronensäure	Ca <sup>2+</sup>	3.45
	Mg <sup>2+</sup>	3.45

## TABELLE 1

Chelator	Metallion	Melden Sie sich K (Bindungskonstante)
Oxalsäure	Ca <sup>2+</sup>	2.46
	Mg <sup>2+</sup>	2.76

Das vorgesehene Molekular Klammern sind Dicarbonsäuren, die die geeigneten sterischen und Konformationsänderungen Eigenschaft zu den kationischen Gruppierungen auf der Oberfläche der beiden Lappen des EPSPS binden. Dies würde die S3P-EPSPS-Glyphosat-Komplex stabiler.

In Übereinstimmung mit einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird daher ein Subjekt, das einer oder welche von einer prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung einer pathogenen Infektion Glyphosat profitieren würden verabreicht (in Form seiner Säure, einer Prodrug davon, ein Salz davon, eine Ester davon oder ein anderes Derivat davon) und einer Dicarbonsäure (in der Form seiner Säure, ein Salz davon oder ein anderes Derivat davon).

Geeignete Dicarbonsäuren, die den Formulierungen zugesetzt werden können, sind Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Glutarsäure, Dimethylglutarsäure, Adipinsäure, Trimethyladipinsäure, Pimelinsäure, Weinsäure, Tartronsäure, Korksäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, 1,12-Dodecandisäure, 1,13-Tridecandisäure, Glutaminsäure, Phthalsäure, Isophthalsäure oder Terephthalsäure, ein Anhydrid, Ester, Amid, Halogenid, Salz oder Vorläufer von irgendeinem der genannten Säuren oder Mischungen aus beliebigen dieser Säuren, Anhydride, Ester, Amide, Halogenide, Salze oder Vorläufer mit Oxalsäure bevorzugt sind. Geeignete Salze umfassen beispielsweise Alkalimetallsalze wie Natrium- und Kaliumsalze, Alkanolaminsalze und Alkylaminsalze wie IPA. Bevorzugte Salze umfassen Kaliumoxalat Dikaliumoxalat, Natriumoxalat, Dinatriumoxalat, Diammoniumoxalat, Diethanolamin Oxalat, Dimethylamin Oxalat, Alkanolaminsalzen der Oxalsäure und Niederalkylamin Salze von Oxalsäure.

Vorstufen von Dicarbonsäuren können als Dicarbonsäure-Komponente der Zusammensetzungen der Erfindung verwendet werden. Endfunktionalisierten Hydroxysäuren, Oxosäuren,  $\alpha$ ,  $\omega$ -Dihydroxyalkane, Dinitrile und dioxoalkanes leicht oxidiert werden, um Säuren disäure.  $\alpha$ ,  $\omega$ -Aminosäuren, sind Halogensäuren und Dihalogenide hydrolysierbar Hydroxysäuren oder dihydroxides die dann oxidiert werden. Vorläufer für die Verwendung in der Erfindung gehören beispielsweise Oxalsäure Vorstufen (Glykolsäure, Glyoxylsäure (und Salze, beispielsweise Oxalacetat), Ethylenglykol, Glyoxal, 1,2-Dihalogenethan), Adipinsäure Vorstufen (zB  $\alpha$ -Amino adipinsäure Säure, Cyclohexanol, Cyclohexanon, Cyclohexan), Malonsäure-Vorläufer (beispielsweise Äpfelsäure, Malondialdehyd, Methylmalonsäure, Cyanessigsäure, Malonsäurediethylester, Malonyl-Coenzym A, Acetyl-CoA, Acetat, Butyrat), Äpfelsäurevorläufer (Ketoglutarsäure, 2 -oxoglutaric), Bernsteinsäurevorläufer (beispielsweise Äpfelsäure, Malat, Maleinsäure, Ketoglutarsäure, Bernsteinsäure-dimethylester, Succindialdehyd, L-Glutamat, Oxalacetat, Fumarat) und Glutarsäure Vorstufen (zB Glutardialdehyd, Glutaronitril, Cyclopentan, Cyclopentanon, Lysin, Tryptophan, hemiamido Glutarat amidomethyl Glutarat).

## Empfindliche Erreger

Alle Organismen, die das Enzym EPSPS enthalten sollte anfällig für das Behandlungsverfahren der vorliegenden Erfindung sein. Diese Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Phylum Apicomplexa beschränkt, einschließlich, aber nicht

beschränkt auf *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium parvum*, *Neospora caninum*, *Eimeria* spp., *Isospora* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *I. belli*, *Theileria* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *T. parva* und *T. annulata*, *Plasmodium* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* und *P. ovale* und *Babesia* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *B. microti*, *B. divergens*, *B. canis*, *B. bigemina*, *B. bovis*, *B. ovis*, *B. caballi*, *B. equi*, *B. gibsoni* und *B. felis*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Neisseriaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Neisseria meningitidis* und *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *M. lacumata*, *M. nonliquefaciens*, *M. urethralis*, *M. catarrhalis* und *M. bovis*, *Klingella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *K. dentrificans* und *K. kingae* und *Eikenella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *E. corrodens*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie der Enterobacteriaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Escherichia coli* und *Edwardsiella ictaluri*, *Klebsiella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *K. Lungenentzündung* und *K. oxytoca*, *Salmonella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *S. typhimurium*, *S. typhi*, *S. paratyphi*, *S. enteritidis* und *S. cholerasuis*, *Serratia* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *S. marcescens* und *S. liquifaciens*, *Shigella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* und *S. sonnei*, *Yersinia* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Y. enterocolitica*, *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* und *Y. ruckeri*, *Citrobacter* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *C. freundii* und *C. diversus*, *Enterobacter* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *E. aerogenes*, *E. agglomerans* und *E. cloacae*, *Morganella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *M. morgani*, *Proteus* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *P. mirabilis* und *P. vulgaris* und *Providencia* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *P. alcalifaciens*, *P. rettgeri* und *P. stuartii*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie Pasteurellaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Pasteurella multocida* und *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus aphrophilus* und *Haemophilus aegyptius* .

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Mycobacteriaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Mycobacterium* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. leprae*, *M. kansasii*, *M. avium - intra*, *M. scrofulaceum*, *M. ulcerans* und *M. marinum*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Nocardiaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Nocardia* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *N. asteroides*, *N. brasiliensis* und *N. caviae*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Brucellaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Brucella* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis* und *B. canis*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Trypanosomatida, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Leishmania* spp., Einschließlich, aber nicht *L. tropica*, *L. major*, *L. donovani*, *L. brasiliensis* und *L. mexicana*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Streptococcaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Streptococcus* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. mutans*, *S. milleri*, *S. sanguis*, *S. anginosus*, *S. bovis*, *S. equisimilis*, *S. salivarius* und *S. mitis*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Alcaligenaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Bordetella* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *B. Keuchhusten*, *B. parapertusis*, *B. brochiseptica*, *B. avium* und *B. hinzii*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Micrococcaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Staphylococcus* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophiticus*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. schleiferi* und *S. intermedius*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Trichocomaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Aspergillus* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. amstelodami*, *A. avenaceus*, *A. candidus*, *A. cameus*, *A. caesiellus*, *A. clavatus*, *A. glaucus*, *A. granulatus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. oryzae*, *A. quadrilineatus*, *A. restrictus*, *A. sydowi*, *A. terreus*, *A. ustus* und *A. versicolor*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Bacillaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Bacillus* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *B. anthracis*, *B. subtilis* und *B. halodurans* und *Clostridium* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *C. perfringens*, *C. tetani*, *C. difficile* und *C. botulinum*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Chlamydiaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Chlamydia* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *C. trachomatis* und *C. pneumoniae* und *Chlamydophila* spp., einschließlich, aber nicht beschränkt auf *C. pneumoniae*, *C. abortus* und *C. psittaci*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf alle Arten der Familie Listeriaceae, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Listeria* spp., Einschließlich, aber nicht beschränkt auf *L. monocytogenes*, *L. innocua* und *L. ivanovii*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie Pseudomonadaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Pseudomonas aeruginosa*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie Enterococcaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie Cardiobacteriaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Dichelobacter nodosus*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie Campylobacteriaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Campylobacter jejuni*.

Empfindliche Organismen umfassen, sind jedoch nicht für alle Arten der Familie Aeromonadaceae beschränkt, einschließlich, aber nicht beschränkt auf *Aeromonas hydrophila* und *Aeromonas salmonicida*.

Empfindliche Organismen sind *Helicobacter pylori*, *Candida albicans* und *Pneumocystis carinii*.

## Dosierung

Jede geeignete Dosierung kann in den Verfahren der vorliegenden Erfindung verabreicht werden. Die Zusammensetzung oder ein Salz oder Prodrug davon für eine besondere Anwendung gewählt wird, den Träger, und die Menge kann jedoch abhängig von der Spezies des warmblütigen Tieres oder eines Menschen oder dem besonderen zu behandelnden Infektion variieren und abhängig von den im Test Studien beobachteten wirksamen Hemmkonzentrationen. Die verabreichte Dosis wird natürlich in Abhängigkeit von bekannten Faktoren, wie den pharmakodynamischen Eigenschaften des jeweiligen Mittels, Salz oder Kombination und Art und Weg der Verabreichung; das Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Patienten; der Art und dem Ausmaß der Symptome; Die metabolischen Eigenschaften des Arzneimittels und Patienten, der Art der gleichzeitigen Behandlung; der Häufigkeit der Behandlung; oder der gewünschten Wirkung.

Im allgemeinen eine Dosis von so wenig wie etwa 1-2 Milligramm (mg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht geeignet ist, jedoch vorzugsweise weniger als 10 mg / kg und bis zu etwa 10.000 mg / kg jeder der Glyphosat-Quelle und die Dicarbonsäurekomponente verwendet werden. Typischerweise wird eine Dosierung von 15 mg / kg bis etwa 5000 mg / kg von jedem verwendet. Noch typischer liegt die Dosis zwischen 150 mg / kg bis etwa 1000 mg / kg obwohl jede Reihe von Dosen verwendet werden. Im Allgemeinen wird eine Zusammensetzung, Salz davon, ein Prodrug davon, oder eine Kombination der vorliegenden Erfindung kann täglich einmal oder mehrmals pro Tag oder ein bis vier Mal pro Woche, entweder in einer Einzeldosis oder getrennte Dosen während des Tages verabreicht werden. Zweimal wöchentliche Verabreichung über einen Zeitraum von mindestens mehreren Wochen wird bevorzugt und häufig Dosierung wird über längere Zeit und gegebenenfalls für die Lebenszeit des Patienten fortgesetzt werden. Die Dosierung und das Dosierungsschema wird in Abhängigkeit von der Fähigkeit des Patienten in die gewünschte und wirksame Plasmaspiegel der Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder ein Salz oder Prodrug davon zu erhalten, in dem Blut ab.

Die Verbindung, ein Salz davon, ein Prodrug davon oder Kombination kann mikronisiert oder pulver werden, so dass es leichter dispergiert und durch den Körper solubilisiert. Verfahren zum Mahlen oder Pulverisieren von Arzneimitteln sind im Stand der Technik bekannt. Beispielsweise kann eine Hammermühle oder eine ähnliche Mahlvorrichtung eingesetzt werden. Die bevorzugte Teilchengröße beträgt weniger als etwa 100 m und vorzugsweise weniger als 50 m.

Intravenös, die am meisten bevorzugten Dosen im Bereich von etwa 1 bis etwa 10 mg / kg / Minute während einer Infusion mit konstanter Geschwindigkeit.

Die Zusammensetzungen und Salze und Prodrugs davon der vorliegenden Erfindung können in einer Einheitsdosierungsform, die nach beliebigen, dem Fachmann auf diesem Gebiet im Lichte der vorliegenden Offenbarung bekannte Verfahren hergestellt werden können, verabreicht werden. Einheitsdosen können von 1 Milligramm bis 1000 Milligramm Wirkstoff enthalten. Vorzugsweise die Dosiseinheit von etwa 10 mg bis etwa 500 mg Wirkstoff enthalten. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Menge von etwa 0,5% bis etwa 95 Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosierungseinheit.

Zur intravenösen Verwendung bevorzugten Dosierungen können von etwa 1 bis etwa 10 mg / kg / Minute während einer Infusion mit konstanter Geschwindigkeit.

Eine Dosierungseinheit kann eine einzelne Verbindung oder Gemische davon umfassen, mit anderen Verbindungen. Die Dosierungseinheit können Verdünnungsmittel, Streckmittel, Träger, Liposomen oder dergleichen aufweisen. Das Gerät kann in fester Form oder als Gel, wie beispielsweise Pillen, Tabletten, Kapseln und dergleichen oder in flüssiger Form für die orale, rektale, topische, intravenöse Injektion oder parenterale Verabreichung oder Injektion in oder in der Umgebung der Behandlungsstelle ist.

## Formulierungen

Formulierungen der vorliegenden Erfindung umfassen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, ein Salz davon oder ein Prodrug davon, und gegebenenfalls einen weiteren pharmazeutisch aktiven Wirkstoff, wie beispielsweise ein chemotherapeutisches Mittel und gegebenenfalls einen Potentiator, im Allgemeinen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt. A "pharmazeutischer Träger" ist ein pharmazeutisch annehmbares Lösungsmittel, Suspensionsmittel oder Vehikel zur Abgabe einer Verbindung der vorliegenden Erfindung an das Tier oder Mensch. Der Träger kann flüssig oder fest sein und wird mit der geplanten Art der Verabreichung im Auge ausgewählt. Ein "pharmazeutisch annehmbares" Komponente eine, die zur Verwendung bei Menschen und / oder Tieren ohne unangemessene, schädliche Nebenwirkungen (wie Toxizität, Reizung und allergische Reaktion) bei einem vernünftigen Nutzen / Risiko-Verhältnis.

Orale Formulierungen, die zur Verwendung in der Praxis der vorliegenden Erfindung schließen Kapseln, Gelen, Kapseln, Tabletten, Brausetabletten oder Nicht-Brausepulver oder Tabletten, Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in wässriger oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-Emulsion oder eine flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann auch als Bolus, Elektuarium oder Paste angeboten werden.

Im allgemeinen werden Formulierungen durch gleichmäßiges Vermischen des Wirkstoffes mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden und dann gegebenenfalls Formen des Produkts hergestellt. Ein pharmazeutischer Träger auf der Basis des gewählten Verabreichungsweges und der pharmazeutischen Standardpraxis ausgewählt wird. Jeder Träger muss "akzeptabel" in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Formulierung und nicht schädlich für den Gegenstand kompatibel. Dieser Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein, und der Typ wird im Allgemeinen auf der Grundlage der Art der Verabreichung verwendet wird ausgewählt. Beispiele für geeignete feste Träger umfassen Lactose, Saccharose, Gelatine, Agar und Pulvermassen. Beispiele für geeignete flüssige Träger umfassen Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche Fette und Öle, Alkohole oder andere organische Lösungsmittel, einschließlich Estern, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere, Suspensionen, Lösungen und / oder Suspensionen und Lösung oder Suspensionen,

die aus nicht-schäumenden Granulaten und Brause rekonstituiert Präparate aus schäumenden Granulaten rekonstituiert. Solche flüssigen Träger enthalten kann, beispielsweise geeignete Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Emulgatoren, Suspendiermittel, Verdünnungsmittel, Sßungsmittel, Verdickungsmittel und Schmelzmittel enthalten. Bevorzugte Träger sind Speiseöle, beispielsweise Mais- oder Canolaöle. Polyethylenglykole, beispielsweise PEG, sind ebenfalls bevorzugte Träger.

Die Formulierungen zur oralen Verabreichung können einen nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren inerten Träger, wie Lactose, Stärke, Saccharose, Glucose, Methylcellulose, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Calciumsulfat, Mannit, Sorbit, Cyclodextrin, Cyclodextrin-Derivate oder die umfassen mögen.

Kapseln oder Tabletten können leicht formuliert werden und kann leicht zu schlucken oder kauen vorgenommen werden. Tabletten können geeignete Träger, Bindemittel, Gleitmittel, Verdünnungsmittel, Sprengmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, das Fließen induzierende Mittel und Schmelzmittel enthalten. Eine Tablette kann durch Pressen oder Formen mit einem oder mehreren zusätzlichen Inhaltsstoffen hergestellt werden, optional. Komprimierte Tabletten können durch Komprimieren des aktiven Bestandteils in freifließender Form (beispielsweise Pulver, Granulate), gegebenenfalls vermischt mit einem Bindemittel (beispielsweise Gelatine, Hydroxypropylmethylcellulose), Gleitmittel, inerten Verdünnungsmittel, Konservierungsmittel, Sprengmittel, hergestellt werden (beispielsweise Natriumstärkeglykolat, vernetzte Carboxymethylcellulose) oberflächenaktiven Mittel oder Dispergiermittel. Geeignete Bindemittel schließen Stärke, Gelatine, natürliche Zucker wie Glucose oder beta-Lactose, Mais-Sßstoffe, natürliche und synthetische Gummis wie Akaziengummi, Tragant oder Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Polyethylenglycol, Wachse oder dergleichen. Schmiermittel in diesen Dosierungsformen verwendet werden, umfassen Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid, oder dergleichen. Sprengmittel umfassen beispielsweise Stärke, Methylcellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi und dergleichen. Geformte Tabletten können durch Formen in einer geeigneten Maschine eine Mischung der pulverförmigen aktiven Bestandteils mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet werden.

Die Tabletten können gegebenenfalls beschichtet oder eingekerbt werden und können so formuliert werden, um so langsam oder gesteuerte Freisetzung des Wirkstoffs bereitzustellen. Tabletten können auch gegebenenfalls mit einer enterischen Beschichtung, um die Freisetzung in anderen Teilen des Darms als dem Magen bereitzustellen bereitgestellt werden.

Ausführungs pharmazeutisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe, die verwendet werden, um orale Dosierungsformen der vorliegenden Erfindung zu formulieren, sind in dem US-Pat. No. 3,903,297 Robert, erteilt am 2. September 1975, hierin durch Bezugnahme aufgenommen. Techniken und Zusammensetzungen zur Herstellung von Dosierungsformen, die in der vorliegenden Erfindung sind in den folgenden Referenzen beschrieben: *7 moderne Pharmazeutik*, Kapitel 9 und 10 (Banker & Rhodes, Herausgeber, 1979); . Lieberman et al, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981); und Ansel, *Einführung in die pharmazeutische Dosierungsformen* 2nd Edition (1976).

Formulierungen, die zur topischen Verabreichung in den Mund, wobei der Wirkstoff gelöst oder in einem geeigneten Träger suspendiert sind, umfassen Lutschtabletten, die den Wirkstoff in einer aromatisierten Träger umfassen kann, gewöhnlich Sucrose und Akaziengummi oder Tragant; Gelatine, Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum; und Mundspülungen, die den aktiven Bestandteil in einem geeigneten flüssigen Träger enthalten.

Topische Anwendungen für die Verabreichung nach dem Verfahren der vorliegenden Erfindung schließen Salben, Creme, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Spray, Aerosol oder Öl vor. Alternativ dazu kann eine Formulierung ein Pflaster oder Verband wie eine Bandage mit einem Wirkstoff und gegebenenfalls einem oder mehreren Trägern oder Verdünnungsmitteln imprägniert ist, umfassen. Um in der Form eines transdermalen Abgabesystems verabreicht zu werden, wird die Dosierungsverabreichung natürlich eher kontinuierlich als intermittierend während des gesamten Dosierungsschemas.

Die topischen Formulierungen können wünschenswerterweise eine Verbindung einschließen, die die Absorption oder Penetration des Wirkstoffs durch die Haut oder andere betroffene Bereiche verbessert. Beispiele für solche dermalen Penetrationsverstärker umfassen Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga.

Die Ölphase einer Emulsion verwendet werden, um Gegenstände in der vorliegenden Erfindung zu behandeln, kann aus Zutaten, um einen Fachmann auf diesem Gebiet im Lichte der vorliegenden Offenbarung bekannt gebildet sein. Eine Emulsion kann ein oder mehrere Emulgatoren enthalten. Zum Beispiel kann eine ölige Phase mindestens einen Emulgator mit einem Fett oder einem Öl, mit sowohl einem Fett und einem Öl oder einer hydrophilen Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator, der als Stabilisator wirkt, enthalten, umfassen. Zusammen bilden die Emulgator (en), mit oder ohne Stabilisator (en), bilden eine emulgierende Wachs und das Wachs zusammen mit dem Öl und / oder Fett die emulgierende Salbengrundlage, die die ölige dispergierte Phase der Cremeformulierungen bildet.

Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren, die zur Verwendung in der Formulierung umfassen Tween 60, Span 80, cetosteryl, Myristylalkohol, Glycerylmonostearat und Natriumlaurylsulfat, Paraffin, geradkettige oder verzweigt-kettige, mono- oder dibasische Alkylester, Mineralöl. Die Wahl geeigneter Öle oder Fette für die Formulierung beruht auf dem Erreichen der gewünschten kosmetischen Eigenschaften, erforderlich, und die Kompatibilität mit dem Wirkstoff die Eigenschaften.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch vaginal, beispielsweise als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Spray-Formulierungen, die geeignete Träger, zusätzlich zu dem Wirkstoff verabreicht werden. Solche Träger sind in der Technik im Licht der vorliegenden Offenbarung bekannt.

Formulierungen zur rektalen Verabreichung können als Suppositorium mit einer geeigneten Grundlage, beispielsweise Kakaobutter oder ein Salicylat umfaßt. Formulierungen, die für die nasale Verabreichung können in flüssiger Form, Nasenspray, Nasentropfen oder durch Aerosolverabreichung durch Zerstäuber, einschließlich wässrige oder ölige Lösungen des aktiven Inhaltsstoffes verabreicht werden, zum Beispiel. Formulierungen für nasale Verabreichung, wobei der Träger ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise von weniger als etwa 100 Mikron, vorzugsweise weniger als etwa 50 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, dh durch schnelle Inhalation durch den Nasengang aus einem Behälter des Pulvers, der nahe an die Nase gehalten wird.

Formulierungen für die parenterale Verabreichung umfassen wässrige und nicht-wässrige Formulierungen isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers; und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspensionssysteme entwickelt, um die Verbindung auf Blutkomponenten oder ein oder mehrere Organe zu richten enthalten kann. Die Formulierungen können in Einheitsdosis oder Mehrfachdosisbehältern angeboten werden

abgedichtet, beispielsweise Ampullen oder Phiolen. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden. Parenteralen und intravenösen Formen können auch Mineralstoffe und andere Materialien, die diese mit der Art der Injektion oder Abgabesystem ausgewählt kompatibel zu machen.

Im allgemeinen sind Wasser, ein geeignetes Öl, Salzlösung, wässrige Dextrose (Glucose) oder verwandte Zuckerlösungen und Glykole wie Propylenglykol oder Polyethylenglykole geeignete Träger für parenterale Lösungen. Lösungen zur parenteralen Verabreichung enthalten vorzugsweise ein wasserlösliches Salz des Wirkstoffs, geeignete Stabilisierungsmittel und nötigenfalls Puffersubstanzen. Antioxidationsmittel, wie Natriumbisulfit, Natriumsulfit oder Ascorbinsäure, entweder allein oder kombiniert, sind geeignete Stabilisierungsmittel. Verwendet werden auch Zitronensäure Salze davon oder Natrium-EDTA. Zusätzlich können parenterale Lösungen Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid, Methyl- oder Propylparaben oder Chlorbutanol enthalten.

Die vorliegende Erfindung erwägt zusätzlich Gabe von Verbindungen der hier beschriebenen Erfindung für die Verwendung in Form von Veterinärformulierungen, die hergestellt werden können, beispielsweise durch Methoden, die im Lichte der vorliegenden Offenbarung in der Technik üblich sind.

Nützliche pharmazeutische Dosierungsformulierungen für die Verabreichung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden wie folgt erläutert:

- Kapseln: Eine große Zahl von Einheitskapseln wird durch Füllen zweiteiliger Standardhartgelatine-kapseln jeweils mit 100 Milligramm pulverisiertem Wirkstoff, 150 Milligramm Lactose, 50 Milligramm Cellulose und 6 Milligramm Magnesiumstearat hergestellt.
- Weichgelatine-kapseln Eine Mischung von aktivem Bestandteil in einem verdaulichen Öl wie Sojabohnenöl, Baumwollsamensamenöl oder Olivenöl wird hergestellt und mittels einer Verdrängerpumpe in Gelatine, um weiche Gelatine-kapseln, die 100 Milligramm des Wirkstoffs enthalten injiziert. Die Kapseln werden gewaschen und getrocknet.
- Tabletten: Eine große Zahl von Tabletten wird durch herkömmliche Verfahren so hergestellt, daß die Dosierungseinheit 100 Milligramm Wirkstoff, 0,2 Milligramm kolloidales Siliciumdioxid, 5 Milligramm Magnesiumstearat, 275 Milligramm mikrokristalline Cellulose, 11 Milligramm Stärke und 98,8 Milligramm Lactose. Geeignete Überzüge können aufgetragen werden, um die Schmackhaftigkeit oder die Absorption zu verzögern.
- Injizierbare: Eine parenterale Zusammensetzung, die zur Verabreichung durch Injektion, wird durch Rühren von 1,5 Gewichts-% Wirkstoff in 10 Vol% Propylenglykol und Wasser hergestellt. Die Lösung wird mit Natriumchlorid isotonisch gemacht und sterilisiert.
- Suspension: Eine wässrige Suspension für orale Verabreichung hergestellt, daß jeweils 5 ml 100 mg fein zerteilten Wirkstoff, 200 mg Natriumcarboxymethylcellulose, 5 mg Natriumbenzoat, 1,0 g Sorbitlösung USP und 0,025 ml Vanillin .
- Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in der Form von Liposom-Abgabesystemen, wie kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreicht werden. Liposome können aus einer Vielzahl von Phospholipiden, wie Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

- Verbindungen der vorliegenden Erfindung können mit löslichen Polymeren als auf ein Ziel ausrichtbare Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, polyhydroxylpropylmethacrylamide phenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxid-Polylysin, substituiert mit Palmitoylresten. Weiterhin können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneimittels, beispielsweise Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Copolymeren von Polymilchsäure und Polyglykolsäure gekoppelt zu werden; Poly-epsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydropyrane, Polycyanoacrylate und vernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen.  
Behandlungsverfahren

Die Behandlung umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in einer Form, oben beschrieben, an einen Patienten, der einer Behandlung bedarf.

Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können durch irgendwelche Mittel, die einen Kontakt des aktiven Mittels mit der Wirkungsstelle des Mittels im Körper erzeugt, beispielsweise geeignete Mittel verabreicht werden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf oral, parenteral (beispielsweise intravenös, intraarteriell, subkutan, rektal, subkutan, intramuskulär, intraorbital, intrakapsulär, intraspinal, intraperitoneal, oder intrasternal), topischen (nasal, transdermal, intraokulare), intravesikale, intrathekale, enteral, pulmonal, intralymphatische, intrakavitäre, vaginal, transurethral, intradermal, akustischer, intramammäre, bukkale, orthotopen, intratracheal, intraläsionale, perkutane, endoskopisch, transmukosale, sublingual und intestinale Verabreichung. Sie können durch jedes herkömmliche Mittel zur Verwendung in Verbindung mit Arzneimitteln verfügbar ist, entweder als einzelne therapeutische Mittel oder in einer Kombination von Therapeutika verabreicht werden. Vorzugsweise wird Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung als eine pharmazeutische Formulierung, umfassend mindestens eine Verbindung der vorliegenden Erfindung verabreicht werden, wie oben beschrieben mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern definiert, zusammen. Es kann verabreicht werden in der Form einer Tablette oder Kapsel, als agglomeriertes Pulver oder in flüssiger Form oder als Liposom.

Der bevorzugte Weg mit dem Zustand und Alter des Empfängers variieren kann, die Art der Störung, die behandelt oder der Schwere der Erkrankung. Es wird angenommen, dass die orale Verabreichung oder parenteralen Behandlung ist das bevorzugte Verfahren zur Verabreichung der Zusammensetzung an Subjekte, der dessen bedarf.

### Kombinationstherapie

Kombinationstherapie soll irgendeine chemisch verträgliche Kombination einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung mit anderen Verbindungen oder Zusammensetzungen, die außerhalb der vorliegenden Erfindung schließen ein, solange die Verbindung nicht die Aktivität der Verbindung der vorliegenden Erfindung zu beseitigen.

Kombinationstherapie kann sequentiell sein, das heißt die Behandlung mit einem Mittel und dann das zweite Mittel, oder es kann eine Behandlung mit beiden Mitteln zur gleichen Zeit. Die sequentielle Therapie kann innerhalb einer angemessenen Zeit nach dem Abschluss der ersten Therapie vor Beginn der zweiten Therapie. Die Behandlung mit beiden Mitteln zur

gleichen Zeit kann in der gleichen täglichen Dosis oder in getrennten Dosen. Wobei beispielsweise Behandlung mit einem Mittel am Tag 1 und die andere an Tag 2. Die genaue Schema wird auf der Erkrankung abhängen behandelt, der Schwere der Erkrankung und dem Ansprechen auf die Behandlung.

Es versteht sich, dass die vorliegende Erfindung detailliert durch Veranschaulichung und als Beispiel, um anderen Fachleuten auf dem Gebiet der Erfindung, ihre Prinzipien und ihre praktische Anwendung vertraut beschrieben wurden. Ferner sind die speziellen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung dargelegt ist nicht beabsichtigt, erschöpfend zu sein oder die Erfindung ist und daß viele Alternativen, Modifikationen begrenzen und Variationen ergeben sich für den Fachmann auf dem Gebiet angesichts der vorstehenden Beispiele und Detail Beschreibung. Dementsprechend soll diese Erfindung alle solche Alternativen, Modifikationen und Variationen, die innerhalb des Geistes und Umfangs der folgenden Ansprüche fallen. Während einige der Beispiele und Beschreibungen oben sind einige Schlüsse über die Art, die Erfindung funktioniert, haben die Erfinder nicht die Absicht, von diesen Schlussfolgerungen und Funktionen gebunden zu sein, aber setzen Sie sie her nur als mögliche Erklärungen im Lichte der gegenwärtigen Verständnis.

Diese Erfindung wird durch Bezugnahme auf die folgenden Beispiele, die dazu bestimmt sind, lediglich die beste Art und Weise jetzt zur Ausführung der Erfindung bekannt illustrieren verstehen. Der Umfang der Erfindung soll nicht als darauf beschränkt ist, aber.

Beispiele:

Diese Beispiele beurteilt die Enzymaktivität von Mais-EPSPS mit steigenden Konzentrationen an Oxalat (0, 0,06 MCM, 0,3 MCM 1,5 MCM, 7,5 und 37,5 MCM MCM) in Gegenwart und Abwesenheit von Glyphosat. Drei verschiedene Bedingungen (0, 0,6 MCM und 6 MCM Glyphosat) wurden untersucht. Der Test bestand aus Inkubieren Enzym (9 ug / ml Endkonzentration im Test) mit S3P und <sup>14</sup> C-PEP. Die Umwandlung des markierten Substrats zu 5-Enol- [<sup>14</sup> C] -pyruvylshikimate-3-phosphat wird durch HPLC Radioassay bestimmt.

Anfangsgeschwindigkeiten wurden durch Multiplizieren fraktionierte Umsatz je Zeiteinheit von der Anfangskonzentration des markierten Substrats berechnet. Die Daten werden als relative Geschwindigkeit des Enzyms, wo Relativgeschwindigkeit ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei einem gegebenen Zustand mit Null Glyphosat ähnliche Reaktion normiert ausgedrückt.

Beispiel 1 Wirkung von Oxalat auf EPSPS Inhibition

Oxalat wurde gezeigt, dass die Hemmung von EPSPS von Glyphosat sowie seine herbizide Wirksamkeit in ganze Pflanzen zu verbessern. Oxalsäure wurde gezeigt, dass die Hemmung von EPSPS von Glyphosat durch Messung der Geschwindigkeit der katalytischen Aktivität von Mais-EPSPS auf S3P und PEP erhöhen. Diese Beobachtungen zeigten, daß die Hauptwirkungsweise von Oxalsäure auf der Enzymebene (sieheFIG. 1).

Beispiel 2 Wirkung von Citrat auf die EPSPS Inhibition

Die Fähigkeit von Citronensäure und Oxalsäure, um zweiwertige Metallionen zu binden, ist in Tabelle 1. Trotz der hohen Affinität von Zitronensäure zu, verglichen mit Oxalsäure (eine Größenordnung höher) Metallionen gezeigt, fehlgeschlagen Zitronensäure zu einer

Verbesserung der Wirksamkeit zeigen Glyphosat auf verschiedenen Unkrautarten. Auch hat Zitronensäure keine Auswirkungen auf EPSPS Hemmung durch Glyphosat (siehe FIG. 2).

Die vorliegende Erfindung ist nicht auf die obigen Ausführungsformen beschränkt und kann verschiedenartig modifiziert werden. Die obige Beschreibung der bevorzugten Ausführungsform soll nur an andere Fachleute mit der Erfindung, ihren Grundlagen und ihrer praktischen Anwendung vertraut machen, dass andere Fachleute auf dem Gebiet kann Anpassung und Anwendung der Erfindung in ihren zahlreichen Formen, wie es am besten sein, an die Anforderungen einer bestimmten Verwendung geeignet.

#### Patentzitate

Zitiertes Patent	Eingetragen	Veröffentlichungsdatum	Antragsteller	Titel
<a href="#">US3903297</a>	10. Juni 1974	2. September 1975	Upjohn Co.	Verfahren zur Behandlung und Prophylaxe von Magen-Hypersekretion und Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren mit Prostaglandin-Analoga
<a href="#">US3977860</a> *	11. Juni 1973	31. August 1976	Monsanto Company	Herbizid-Zusammensetzungen und Verfahren, die Ester von N-Phosphonomethylglycin
<a href="#">US5863863</a> *	27. Juni 1996	26. Januar 1999	Kao Corporation	Flüssige Verstärkerzusammensetzung für Herbizide vom Aminosäuretyp
<a href="#">US5877186</a>	4. Dez. 1997	2. März 1999	Parapro, Llc	Carotinoid-Synthese hemmende Herbizide und Fettsäuresynthese Hemmung Oxim Herbizide als Antiparasitenmittel apicomplexa Protozoen

\* Vom Prüfer zitiert  
Nichtpatentzitate

#### Referenz

- 1 Coombs et al. "Die jüngsten Fortschritte bei der Suche nach neuen Anti-Kokzidien Drogen" Internationale Zeitschrift für Parasitologie, vol. 32, No. 5 (Mai 2002) pp. 497-508.
- 2 Du et al. "Charakterisierung von Streptococcus pneumoniae 5-Enolpyruvylshikimat-3-Phosphat-Synthase und ihre Aktivierung durch einwertige Kationen" Eur. J. Biochem., Bd. 267 (2000) pp. 222-227.
- 3 Du et al. "Synergistic Inhibitor Binden an Streptococcus pneumoniae 5 Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase mit beiden einwertigen Kationen und Substrat" Biochemistry, vol. 39, No. 33 (2000) pp. 10140-10146.
- 4 Gallay et al. "Fortschritte bei der Klonierung, Expression und Reinigung von 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase aus patohgens verursacht Meningitis" Biochemical Society Transactions, Vol. 25, No. 4 (Nov. 1997), p. S632.
- 5 Hackstein et al. "Parasitäre Apicomplexans Harbor ein Chlorophyll a-D1-Komplex, der potenzielles Ziel für therapeutische Triazine" Parasitologie Research, vol. 81 (1995), pp.

## Referenz

- 207-216.
- Leech et al. "Mutagenese des aktiven Zentrums Rückstände in Typ I Dehydroquinase aus Escherichia coli" J. of Biological Chem., Bd. 270, No. 43 (27. Oktober 1995), pp. 25827-25836.
- 6 McConkey ["Targeting Shikimatweges in der Malariaerreger Plasmodium falciparum"](#) Antimicrobial Agents and Chemotherapy, vol. 43, No. 1 (Januar 1999), pp. 175-177.
- 7 \* MedlinePlus: Medical Encyclopedia: AIDS 14. April 2004.
- Pudney ["Antimalaria: Von Quinine zur Atovaquon"](#) Fünfzig Jahre Antimicrobial: Historische Perspektiven und Zukunftstrends (Cambridge Society for General Microbiology, 53. Symposium, 1995), S. 229-247.
- 9 Ries et al. "EPSP-Synthase: Bindungsstudien unter Verwendung der Isothermen Titrations Mikrokolorimetrie und Gleichgewichtsdialyse und ihre Implikationen für Ligandenerkennung und Kinetic Mechanism" Biochemistry, Bd. 31, No. 24 (1992), pp. 5528-5534.
- 10 Ridley ["Planting neue Ziele für Antiparasitika"](#) Nature Medicine, Bd. 4, No. 8 (August 1998), pp. 894-895.
- 11 Roberts et al. "Der Nachweis für die Shikimatweges in Apicomplexa" Nature, vol. 393 (25. Juni 1998), pp. 801-805.
- 12 \* Roberts, et al. Beweise für die Shikimatweges in Apicomplexa Nature 1998 393, 801-805.
- 13 Schmidt et al. "Phylum Apicomplexa: Malaria und Piroplasmen" Grundlagen der Parasitologie. St. Louis, Times Spiegel / Mosby (1985), pp. 149, 173-178.
- 14 Stokkermans et al. "Die Hemmung der Taxoplasma gondii Replikation von Dinitroanilinherbizide" Experimental Parasitologie, vol. 84 (1996), pp. 355-370.
- 15

\* Vom Prüfer zitiert

Klassifizierungen

US-Klassifikation [424/405](#), [504/206](#), [514/563](#), [514/574](#)

Internationale Klassifikation [A01N37 / 00](#), [A61K31 / 19](#), [A01N57 / 18](#), [A01N57 / 02](#), [A01N37 / 12](#), [A01N35 / 08](#), [A61K31 / 66](#), [A01N37 / 44](#), [A01N25 / 00](#)

Unternehmensklassifikation [A61K31 / 19](#), [A61K31 / 66](#)

Europäische Klassifikation A61K31 / 19, A61K31 / 66

Juristische Ereignisse

Datum	Code	Ereignis	Beschreibung
1. Dez. 2003	ALS	Zuordnung	Name des Inhabers: MONSANTO Technology LLC, Missouri Freie Formattext: ÜBERTRAGUNG VON Zedenten Aktivitäten; Zedenten: ABRAHAM, William; REEL / FRAME: 014177/0363 Zeitpunkt des Inkrafttretens: 20031029
22. März 2011	CC	Zertifikat der Korrektur	
10. Febr. 2014	FPAY	Gebührenzahlung	Jahr der Gebührenzahlung: 4

[Google-Startseite](#) - [Sitemap](#) - [USPTO-Bulk-Downloads](#) - [Datenschutzerklärung](#) - [Nutzungsbedingungen](#) - [Über Google Patente](#) - [Feedback geben](#)

Daten bereitgestellt von IFI CLAIMS Patent Services.