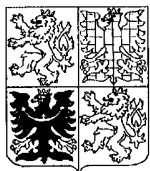


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.11.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.11.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97203548**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/07330**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/25356**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1751

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/55

A 61 P 11/16

(71) Přihlašovatel:

AKZO NOBEL N. V., Arnhem, NL;

(72) Původce:

Andrews John Stuart, Quarter, GB;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení se týká použití mirtazapinu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení apnoických pauz v průběhu spánku. K tomuto účelu je možno při výrobě farmaceutického prostředku mirtazapin kombinovat se sloučeninou typu SSRI, jako je fluoxetin.

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká použití mirtazapinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení apnoických období ve spánku.

Dosavadní stav techniky

Apnoické pauzy ve spánku jsou definovány jako období, kdy spící člověk přestane dýchat. Tento jev může být způsoben širokou škálou respiračních poruch s různou závažností a zahrnuje také období, kdy průchod vzduchu do plic ze zcela přerušen. Obvyklá klasifikace apnoických období ve spánku rozlišuje obstruktivní, centrální a smíšené pauzy v závislosti na přítomnosti nebo nepřítomnosti činnosti dýchacího ústrojí v průběhu období, v nichž je proud vzduchu přerušen. V případě obstruktivních pauz, které jsou nejčastější, dochází ke sporadickému kolapsu horních dýchacích cest v průběhu spánku. V případě, že kolaps je úplný, dojde k přerušení dýchání a výměny vzduchu. Obvyklým výsledkem je částečné probuzení a návrat k normálnímu dýchání. Ve většině případů nemocný o této poruše neví a apnoické pauzy si nepamatuje, avšak cítí se stále unavený a spavý v průběhu dne bez zjevné příčiny. Tyto pauzy s výslednou hypoxemií a fragmentovaným spánkem mohou mít závažné neurologické důsledky i důsledky na oběhový systém. Obstruktivní apnoické pauzy jsou tedy vyvolány fyzikální bloádou dýchacích cest. Naproti tomu centrální pauzy jsou definovány jako neurologická porucha, která způsobuje zástavu činnosti dýchacího ústrojí v průběhu spánku, obvykle současně s poklesem nasycení krve kyslíkem. Důsledky obou typů jsou tedy velmi podobné. Smíšené

pauzy jsou kombinací dvou svrchu uvedených typů. Pauza je obvykle zahájena centrálně a pak se stává obstruktivní.

Dnes se na apnoické pauzy pohlíží jako na závažný problém vzhledem k tomu, že se velmi často vyskytují a současně je prozatím není možno účinně léčit. Byly navrhovány chirurgické i mechanické zákroky, např. podávání kyslíku v průběhu spánku, avšak ani jeden z těchto zákroků nebyl příliš účinný. Pokusy o farmakologické léčení také nebyly úspěšné. Bylo použito několik druhů látek, stimulujících dýchací ústrojí, theofylin, antidepresivní látky a také progestogeny, avšak žádná z těchto látek neměla dostatečný účinek.

Vynález si klade za úkol navrhnout účinné léčení apnoických pauz v průběhu spánku.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří použití mirtazapinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku k léčení apnoických pauz ve spánku.

Aniž by bylo zapotřebí se vázat na jakékoliv teoretické vysvětlení, je na základě zcela neočekávaného účinku použité látky možno předpokládat, že účinnost takto získaného farmaceutického prostředku je založena na zvláštním serotonergním profilu mirtazapinu.

V roce 1992 byla v publikaci The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, svazek 260, č. 2, str. 917-924 uvedena farmakologická charakteristika receptorů, které zprostředkují apnoické pauzy. Jde o tzv. 5-HT (serotoninové) receptory. Byl sledován inhibiční účinek exogenního 5-HT na aktivitu respirace a bráničního nervu u

anesthetizovaných krys. Tato studie podporuje potenciální důležitost serotoninových receptorů pro činnost dýchacích cest, která je dnes již potvrzena. Současně prokazuje, že 5-HT a 2-methyl-5-HT, vyvolávající centrální apnoické pauzy je možno antagonistovat ondansetronem, který je selektivním antagonistou 5-HT.

Vynález je založen na zjištění, že apnoické pauzy ve spánku je možno účinně léčit mirtazapinem. Tato látka má kombinovaný serotonergní antagonistický účinek, jde o látku, antagonistující 5HT_{2A}, 5HT_{2C} a 5HT₃. Je překvapující, že sloučenina není účinná pouze proti apnoickým pauzám centrálního typu, nýbrž také proti pauzám obstruktivního a smíšeného typu.

Mirtazapin jako takový je znám např. z US 4062848. Jde o látku, obsahující střed chiralidy, která může existovat ve formě různých enantiomerů a jejich směsí. Vynález zahrnuje použití jakéhokoli enantiomeru jako takového nebo směsí s jedním nebo větším počtem stereoizomerů v jakémkoliv poměru včetně recemických směsí. Vynález zahrnuje použití jakékoliv soli této látky, např. adiční soli s kyselinou, jako kyselinou chlorovodíkovou, fumarovou, maleinovou, citronovou nebo jantarovou, tyto kyseliny jsou uvedeny pouze jako příklad a je možno použít jakékoliv jiné fyziologicky přijatelné kyseliny. Soli je možno připravovat podle US 4062848.

Ve výhodném provedení je svrchu uvedená látka kombinována se selektivním inhibitorem zpětného příjmu serotoninu, SSRI. Tyto látky a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou známé a dostupné přibližně od roku 1980. Jde např. o zimelidin, fluoxetin a fluvoxamin. Dalšími takovými látkami jsou např. citalopran, cericlamin, femoxetin, ifoxetin, kyanodothiepin, sertralin, paroxetin a litoxetin. Odborníkům jsou tyto látky známé a je možno je připravit známými postupy.

Fluoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli je např. možno připravit podle US 4314081.

Dalším příznivým účinkem při použití mirtazapinu je skutečnost, že jde také o látku s antidepresivním a protiúzkostným účinkem, která pomáhá překonat sekundární příznaky, kterými mohou trpět nemocní s apnoickými pauzami ve spánku. Mimo to mirtazapin obecně zlepšuje kvalitu spánku, což až dosud nebylo možno v případě léčení apnoických pauz dosáhnout.

Mirtazapin a jeho soli mohou být podávány v dávkách 0,01 až 30 mg/kg hmotnosti denně, s výhodou se užívá 0,1 až 5 mg/kg hmotnosti. Ve většině případů je denní dávka mirtazapinu 5 až 45 mg denně, s výhodou 15 až 30 mg. Dávky SSRI se budou pohybovat v závislosti na účinnosti použité látky, obvyklá dávka bude v rozmezí 5 až 300 mg denně. Pro citalopram a peroxetin bude vhodná dávka 40 až 50 mg, kdežto pro fluvoxamin a sertralin bude vhodná dávka 200 až 300 mg denně. Obecně je možno uvést, že vhodná dávka sloučenin typu SSRI nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí pro podání u člověka bude v rozmezí 0,01 až 50 mg/kg hmotnosti denně, s výhodou 0,1 až 3 mg/kg hmotnosti denně. Výhodnou látkou typu SSRI je fluoxetin, který se podává v dávkách 0,01 až 10 mg/kg denně, s výhodou v dávkách 0,1 až 1 mg/kg hmotnosti denně a spolu s výhodnou dávkou mirtazapinu tvoří nejvýhodnější kombinaci pro dosažení vysoké účinnosti při léčení apnoických pauz obstruktivního a smíšeného typu.

Apnoické pauzy je možno kombinací podle vynálezu léčit u různých živočichů, např. savců včetně člověka obvyklým způsobem. Příslušný farmaceutický prostředek je možno podávat parenterálně, perorálně nebo rektálně. Pro perorální podání jsou výhodné zejména tablety nebo kapsle. Uvedené účinné látky je přitom možno mísit se

všemi typy farmaceuticky přijatelných nosičů v závislosti na předpokládaném způsobu podání. Nejvýhodnější je perorální podání, pro toto podání se účinná látka připravuje zejména ve formě granulátů nebo tablet.

Pod pojmem „léková forma s obsahem jednotlivé dávky“ se rozumí jednotka, vhodná pro jednotlivé podání u člověka a obsahující předem stanovené množství účinné látky, dostatečné k vyvolání požadovaného účinku. Může jít zejména o tablety, pilulky, prášky, čípky, kapsle apod.

Způsob výroby uvedených lékových forem je v oboru dobře znám. Je např. možno použít běžné postupy pro výrobu tablet a pilulek s obsahem účinných látek, tak jak byly popsány ve standardní publikaci Gennaro a další, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydání, Mack Publishing Company, 1990, zvláště část 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture).

Při výrobě lékových forem s dávkou pro jednotlivé podání, např. tablet, se předpokládá použití běžných přísad, jako jsou plniva, barviva, polymerní pojiva apod. Obvykle je možno použít jakoukoliv farmaceuticky přijatelnou přísadu, která neruší funkci účinné látky.

Vhodnými nosiči pro použití ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu jsou zejména laktóza, škrob, deriváty celulózy apod. v obvyklém množství. Výhodným nosičem je zejména laktóza. Je také možno použít směsi nosičů.

Výroba lékových forem podle vynálezu tedy zahrnuje standardní farmaceutické postupy, které jsou všeobecně známé a není zapotřebí je dále vysvětlovat.

Účinnost farmaceutického prostředku, v němž byl použit mirtazapin, bude osvětlena následujícím příkladem.

Příklad provedení vynálezu

Účinnost sloučenin podle vynálezu byla podrobena zkouškám tak, že byl sledován účinek podávání mirtazapinu v dávce 0,05 až 25 mg/kg u dospělých krys kmene Sprague-Dawley. Byla sledována hloubka spánku, dýchání a krevní tlak po dobu nejméně 6 hodin. Jde o fyziologicky přijímaný živočišný model podle publikace Monti a další, Pharmacol. Biochem. Behav., 51: 125-131, 1995. Účinné potlačení apnoických pauz ve spánku působením mirtazapinu na tomto krysím modelu je průkazná pro podobnou účinnost u člověka.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití mirtazapinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení apnoických pauz ve spánku.
2. Použití podle nároku 1, při němž se pro výrobu farmaceutického prostředku navíc použije látka typu SSRI.
3. Použití podle nároku 1 nebo 2, při němž se látky užijí pro výrobu lékové formy s obsahem jednotlivé dávky pro perorální podání.
4. Způsob léčení apnoických pauz u živočichů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství mirtazapinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se navíc podává látka typu SSRI.
6. Způsob podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že léčeným živočichem je člověk.
7. Způsob podle některého z nároků 4 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se farmaceutický prostředek podává perorálně.

Zastupuje: