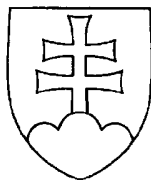


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **15. 1. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 04 369.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/00311**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/060421**

(11), (21) Číslo dokumentu:

977-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 31/18,
A61P 13/02**

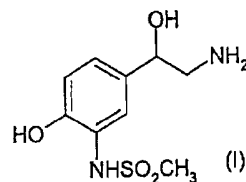
(71) Prihlasovateľ: **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Pouzet Pascale, Biberach/Riss, DE;
Esser Franz, Ingelheim, DE;
Kitagawa Hisato, Osaka, JP;
Ishiguro Naoki, Osaka, JP;
Muramatsu Ikunobu, Fukui, JP;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: ***R*- a *S*-enantiomér 2-amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanolu, farmaceutický prostriedok
s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
2-Amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanol a je-
ho *R*- a *S*-enantioméry na výrobu farmaceutického pros-
triedku na liečenie inkontinencie moču.



- 1 -

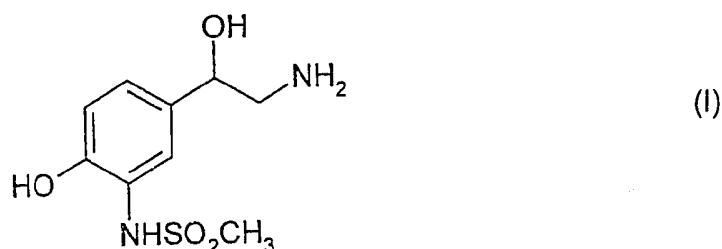
R- a S-enantiomér 2-amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanolu, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich 2-amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanol, jeden z jeho dvoch optických izomérov a/alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli, najmä na liečenie inkontinencie moču.

Doterajší stav techniky

Zlúčenina podľa vynálezu ma nasledujúci vzorec I



Pod inkontinenciou sa rozumie mimovoľný únik moču, teda slabosť močového mechúra. K rôznym formám inkontinencie moču patria urgentná inkontinencia moču, reflexná inkontinencia moču, prebytočná inkontinencia a stresová inkontinencia. Najbežnejšou formou inkontinencie moču je stresová inkontinencia moču. Touto sú postihnuté najmä ženy, po viac alebo menej náročnom pôrode. Dôvodom toho je, že tehotenstvo a pôrodné bolesti ľahko vedú k zoslabeniu panvového dna. Ďalšími príčinami inkontinencie moču môžu byť napríklad, poškodenie nervov panvového dna, vrodená príliš krátka močová trubica alebo poškodenie zvieračového svalu.

Podľa WO 96/32939 je výhodné na liečenie inkontinencie moču použiť alfa-1L-agonisty, pretože pôsobia selektívne na adrenoreceptory močového mechúra a

majú teda rozhodujúci účinok na tonicitu močovej trubice bez významného ovplyvnenia systému krvného obehu.

EP 0 538 469 opisuje 2-amino-1-(2-fluór-5-metánsulfónamidofenyl)etanol a jeho použitie na liečenie inkontinencie moču.

Prekvapujúco sa zistilo, že zlúčenina vzorca I má vynikajúci agonistický účinok na alfa-1L-receptory. Látka pôsobí vysoko selektívne na močový mechúr a potláča nutkanie močiť.

Cieľom je teda vylepšiť liek, s ktorým sa môže inkontinencia moču liečiť kontrolovaným spôsobom.

Ďalší cieľom je zdokonaľiť lieky, ktoré pôsobia selektívne na zvieravý mechanizmus močového mechúra bez vážneho pôsobenia na ďalšie orgány ako napríklad periférne krvné cievy.

Ďalším cieľom je zdokonaľiť liek na liečenie inkontinencie moču, najmä stresovej inkontinencie moču, ktorá má relatívne dlho trvajúci účinok.

Ďalším cieľom je zdokonaľiť spôsob liečenia inkontinencie moču, najmä stresovej inkontinencie moču.

Výhodne, liek, ktorý môže byť podávaný orálne by mal byť zdokonalený.

Ďalej cieľom je zdokonaľiť netoxický liek s malými vedľajšími účinkami.

Celkovým cieľom predmetného vynálezu je teda nájsť účinnú látku, ktorá má profil opísaný vyššie a zlepšiť primeraný liek z nej.

Racemát zlúčeniny podľa predmetného vynálezu bol známy od roku 1960. Je opísaný, napríklad v US patente č. 3,341,584 alebo GB 993,584. Tieto publikácie uvádzajú, že racemát má stimulujúci účinok na alfa- a/alebo beta-receptory. Journal of Medicinal Chemistry 10 (1967), str. 467 opisuje alfa-adrenergný účinok.

Enantiomérne čisté formy zlúčeniny, teda *R*- alebo *S*-forma nie sú známe ako farmaceutické látky. Taktiež nie je známe použitie zlúčeniny, vo forme racemátu alebo v enantiomérne čistej forme, teda v *R*- alebo *S*-forme, vo farmaceutickej zmesi na liečenie inkontinencie moču, najmä stresovej inkontinencie moču.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je teda *R*- a *S*-enantiomér farmaceutickej látky na použitie na výrobu lieku.

Zlúčenina je použitá vo farmaceutickej zmesi vo forme racemátu alebo jedného z čistých enantiomérov.

Látka môže byť použitá nielen ako voľná báza ale tiež ako adičná soľ s kyselinou. Príkladmi takýchto solí sú soli s anorganickými kyselinami, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná alebo s organickými kyselinami, ako je napríklad kyselina octová, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina jablčná, kyselina jantárová, kyselina fumárová, kyselina *p*-toluénsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina mliečna, kyselina askorbová atď.

Výhodná je hydrochloridová soľ.

Zlúčenina podľa vynálezu môže byť podávaná ako liek orálnou cestou, inhaláciou, intranazálne, intravenózne, subkutánne, intramuskulárne, transdermálne, vaginálne alebo vo forme čapíkov. Výhodne je orálne podávanie.

Zlúčenina môže byť podávaná ako samotná alebo spolu s ďalšími vhodnými účinnými látkami.

Na stanovenie optimálnej dávky účinnej látky na inkontinenciu moču musia byť zohľadnené rôzne parametre, ako napríklad vek a telesná hmotnosť pacienta, a povaha a štádium choroby.

Výhodná dávka pre človeka je medzi 0,001 mg a 1g na deň, výhodne medzi 0,001 mg a 500 mg a výhodnejšie medzi 0,01 mg a 100 mg a najvýhodnejšie medzi 0,01 mg a 10 mg.

V niektorých prípadoch môže byť postačujúce menšie množstvo, zatiaľ čo v iných prípadoch je požadované väčšie množstvo.

Celková denná dávka sa môže poskytnúť v jednej dávke alebo v niekoľkých dávkach v závislosti na dávkovacom režime. Dávkovací režim môže tiež stanoviť intervaly väčšie ako jeden deň medzi podaním lieku.

Účinná látka podľa vynálezu môže byť podávaná orálne v rôznych formuláciách, napríklad ako tuhá látka, v tekutej forme, ako prášok, vo forme tabliet, ako potahovaná tableta, cukrom potahovaná tableta, ako orálna dezintegračná

tableta, ako sublinguálna tableta, v kapsule, v granulovanej forme, ako suspenzia, roztok, emulzia, elixír alebo sirup, vo forme guľôčok alebo v iných formách.

Kapsuly môžu byť vyrobené použitím prášku typu opísaného vyššie alebo iných práškov, ktoré sú zapuzdrené do kapsuly, výhodne želatínovej kapsuly. Je tiež možné vložiť do kapsuly masivo známe z doterajšieho stavu techniky alebo ho použiť na utesnenie dvoch polovic kapsuly. Rýchlosť rozpadu kapsuly sa môže zvyšovať pridaním dezintegračných alebo rozpúšťacích látok, ako je napríklad karboxymetylcelulóza, vápenatá soľ karboxymetylcelulózy, nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza, uhličitan vápenatý, sodná soľ karboxymetylškrobu, kros повідón, sodná soľ kroskarmelózy a ďalšie látky. Účinné látky môžu byť obsiahnuté v kapsule nielen ako tuhá látka, ale tiež v roztoku alebo v suspenzii, napríklad v jedlom oleji, polyetylénglykole alebo glycerole, použitím povrchovo aktívnych látok, atď..

Môžu byť pripravené tablety (vrátane vaginálnych tabliet), v ktorých prášková zmes je spracovaná do granulových foriem, zmiešaných s ďalšími látkami ak je to potrebné a potom napríklad ďalej zlisovaná. Tablety môžu obsahovať rôzne excipienty, napríklad škroby, laktózu, sacharózu, glukózu, chlorid sodný, močovinu pre rozpustné alebo injektovateľné tablety, amylózu, rôzne typy celulózy ako je opísané vyššie, atď..

Môže byť pridaný, napríklad, glycerol alebo škrob ako činidlá na zadržanie vlhkosti.

Škrob, kyselina alginová, alginát vápenatý, kyselina pektínová, práškový agar-agar, formaldehydová želatína, uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný, peroxid horečnatý a amylóza, môže byť použité ako dezintegračné činidlá.

Sacharóza, stearín, tuhý petrolej (výhodne s teplotou topenia v rozsahu od 50 do 52 °C), kakaové maslo a hydrogenované tuky môžu byť použité ako anti-dezintegračné alebo retardačné činidlá.

Vhodné urýchľovače resorpcie zahŕňujú, *inter alia*, kvartérne amóniové zlúčeniny, laurylsíran sodný, saponíny.

Éter môže byť použitý napríklad ako spojivový distribútor, a cetylalkohol, monostearát glycerolu, škrob, laktóza, zmáčacie činidlá (napríklad Aerosol OT,

Pluronic, Tweens) atď. môžu byť použité ako hydrofilizéry alebo urýchľovače rozpadu.

Ďalej, nasledujúce látky môže byť považované ako excipienty na výrobu tabliet vo všeobecnosti: Aerosil, Aerosol OT etylcelulóza, Amberlite živica, XE-88, Amijel, Amisterol, amylóza, Avicel mikrokryštalická celulóza, bentonit, síran vápenatý, Carbowax 4000 a 6000, karagenín, kastorový vosk, celulóza, mikrokryštalická celulóza, dextrán, dextrín, báza pre farmaceutické tablety, kaolín, sprejom sušená laktóza (USP), laktosil, stearan horečnatý, manitol, granulovaný manitol N.F. metylcelulóza, Miglyol 812 neutrálny olej, práškové mlieko, laktóza, nal-tab, Nepol-amylóza, Pöfizerov kryštalický sorbitol, plasdón, polyetylén glykoly, polyvinylpyrolidón, Précirrol, calves' foot olej (hydrogenovaný), báza na rozpustenie tabliet, silikóny, stabilín, Sta-rx 1500, Syloid, Waldhofova tabletová báza, Tabletol, talcum cetylalum a stearatum, Tego kovové mydlá, dextróza a tylóza. Tabletovací adjuvans K (M25) je zvlášť vhodný a tiež vyhovuje požiadavkám nasledujúceho zoznamu liekov: DAB, Ph, Eur, BP a NF.

Môžu byť použité ďalšie excipienty z doterajšieho stavu techniky.

Tablety môžu byť vyrobené priamym stlačením.

Môžu byť tiež pripravené ďalšie formulácie vhodné na orálne podávanie, napríklad suspenzie, roztoky, emulzie, sirupy, elixíry atď. Ak je to požadované, zlúčenina môže byť mikrozapúzdrená.

Prášok môže byť pripravený, napríklad zmenšením častíc účinnej látky na vhodnú veľkosť rozomletím.

Riedené prášky môžu byť pripravené rozomletím práškovej substancie nadrobno s netoxickým nosičom, ako je napríklad laktóza a jeho produkovaním ako prášku. Ďalšie nosičové látky, ktoré sú vhodné na tieto účely sú ďalšie sacharidy, ako je napríklad škrob alebo jaseňový cukor. Ak je požadované, tieto prášky môžu obsahovať aromatické látky, konzervačné látky, dispergačné činidlá, farbivá a ďalšie farmaceutické excipienty.

Zlúčenina môže byť podávaná parenterálne jej rozpustením, emulgovaním alebo suspendovaním v tekutine a jej vpichnutím subkutánnou, intramuskulárnou alebo intravenóznou cestou. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú, napríklad, vodu alebo olejové médium.

Na prípravu čapíkov, môžu byť zlúčeniny formulované s materiálmi s nízkou teplotou topenia a vo vode rozpustnými alebo vo vode nerozpustnými látkami, ako je napríklad polyetylén glykol, kakaové maslo, vyššie estery (napríklad myristyl-palmitát) alebo ich zmesi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

1. Metabolizmus

Na stanovenie metabolizmu sa enzým CYP2D6 nechalo pôsobiť na hydrochlorid zlúčeniny 1 podľa vynálezu. Po 30 minútach sa urobila skúška na určenie množstva substancie, ktoré sa odbúrало enzýmom. Na porovnanie sa použil (-)-*R*-2-amino-1-(2-fluór-5-metánsulfónamidofenyl)etanol 2.

Zlúčenina	% Odbúrania substrátu po 30 minútach inkubácie s CYP2D6
1	1,4
2	2,1

2. Účinnosť a selektivita

Účinnosť a selektivita zlúčeniny podľa vynálezu sa stanovila nasledovne, použitím rovnakého postupu ako je opísaný v príklade 1:

Zlúčenina	Účinnosť na psa	Účinnosť na ľudskú močovú trubicu	Selektivita u psa
1	103	120	53
2	79	48	40

Maximálna kontrakcia u psa a účinnosť na ľudskú močovú trubicu sú percentá kontrakcie v porovnaní s noradrenalínom.

Selektivita u psa je rozdiel získaný z percenta kontrakcie na psej femorálnej tepne pri 10^{-5} M a percenta kontrakcie na psej Cerotis pri 10^{-5} M.

Príklad 3

Farmaceutický prostriedok

Príklad A: Tablety

2-amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanol	1 mg
Laktóza	105 mg
Mikrokryštalická celulóza	30 mg
Kukurličný škrob	30 mg
Povidón	5 mg
Sodná soľ karboxymetylškrobu	5 mg
Koloidný kysličník kremičitý	3 mg
Stearan horečnatý	1 mg
Celkom	180 mg

Príprava: Účinná látka sa zmiešala s niektorými excipientami a granulovala bežným spôsobom. Granuly sa preosiali, spojili so zvyšnými excipientami a stlačili do tabliet vážiacich 180 mg.

Príklad B: Ampuly

2-amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanol	1,0 mg
Chlorid sodný	18,0 mg
Voda vhodná pre injekcie na doplnenie do	2,0 ml

Príprava: Účinná látka a chlorid sodný sa rozpustili vo vode pre injekciu a preniesli do sklenených ampúl pri aseptických podmienkach.

Príklad C. Kapsuly

2-amino-1-(4-hydroxy-3-metánsulfónamidofenyl)etanol	1 mg
Laktóza	178 mg
Stearan horečnatý	1 mg
Celkom	180 mg

Príprava: Účinná látka sa zmiešala s excipientami a naplnila do kapsúl ako je známe z doterajšieho stavu techniky.

Príprava racemickej zlúčeniny

Racemická zlúčenina môže byť pripravená spôsobom opísaných v publikáciách GB 993,584 alebo US 3,341,584.

Príprava enantiomérne čistých foriem

Čisté enantioméry zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu získať, napríklad ich premenením na diastereomérne soli, napríklad s kyselinou vínou alebo ďalšími kyselinami ako sú opísané vyššie, po čom nasleduje oddelenie obidvoch diastereomérnych solí jednej od druhej kryštalizáciou a potom oddelením čistého enantioméru ako voľnej bázy pridaním silnej amino-bázy alebo alkalického hydroxidu.

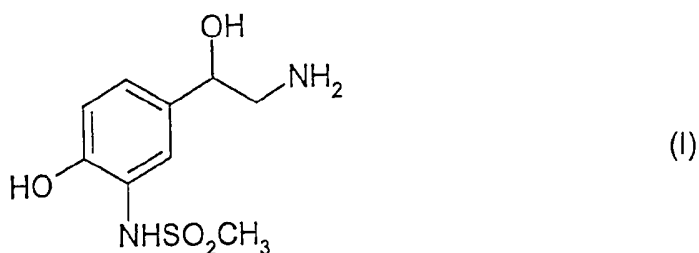
Ďalší spôsob získania čistých enantiomérov je čistenie racemátu pomocou HPLC použitím chirálnej kolóny.

Ešte ďalší spôsob je premena racemickej zmesi na diastereoméry, napríklad diastereomérne soli, ako je opísané vyššie, oddelenie dvoch odlišných diastereomérov alebo diastereomérnych solí a potom opätovné uvoľnenie čistého enantioméru.

Všetky postupy separácie sú dobre známe odborníkovi v danej oblasti techniky.

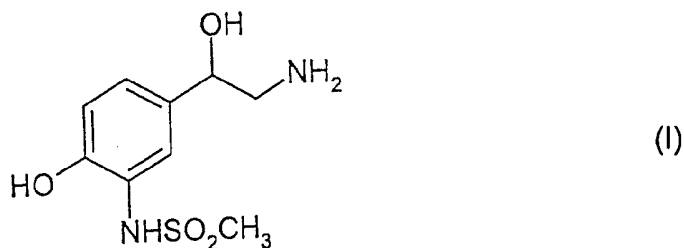
PATENTOVÉ NÁROKY

1. *R*-enantiomér farmaceutickej látky vzorca I



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku.

2. *S*-enantiomér farmaceutickej látky vzorca I



alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli na výrobu lieku.

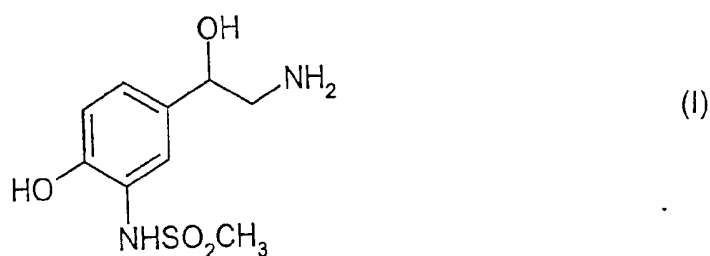
3. Farmaceutická látka podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, kde farmaceuticky prijateľnou soľou je hydrochlorid.

4. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceutickú látku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje farmaceutickú látku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3 v množstve medzi 0,001 mg a 1 g za deň, výhodne medzi 0,001 mg a 500 mg a výhodnejšie medzi 0,01 mg a 100 mg a najvýhodnejšie medzi 0,01 mg a 10 mg.

6. Farmaceutický prostriedok podľa niektorého z nárokov 4 alebo 5, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m, že je v forme tablety alebo kapsuly.

7. Použitie farmaceutickej látky vybranej zo skupiny zahrnujúcej zlúčeninu
vzorca I



jej *R*-enantiomér, *S*-enantiomér, racemát alebo farmaceuticky prijateľnú soľ
ktorejkoľvek z nich, výhodne hydrochloridu, alebo farmaceutického prostriedku,
ktorý obsahuje farmaceutickú látku, na výrobu lieku na liečenie inkontinencie moču,
najmä stresovej inkontinencie moču.

8. Použitie podľa nároku 7, kde farmaceutickou látkou je len *R*-enantiomér
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ ale nie jej *S*-forma.

9. Použitie podľa nároku 7, kde farmaceutickou látkou je len *S*-enantiomér
alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ ale nie jej *R*-forma.

10. Použitie podľa nároku 7, kde farmaceutickou látkou je racemát alebo jeho
farmaceuticky prijateľná soľ.

11. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 10, kde farmaceutický
prostriedok obsahuje farmaceutickú látku v množstve medzi 0,001 mg a 1 g na deň,
výhodne medzi 0,001 mg a 500 mg a výhodnejšie medzi 0,01 mg a 100 mg a
najvýhodnejšie medzi 0,01 mg a 10 mg.

12. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 11, kde farmaceutická látka alebo farmaceutický prostriedok je vo forme na orálne podávanie.

13. Použitie podľa nároku 12, kde farmaceutická látka alebo farmaceutický prostriedok je podávaný vo forme tabliet alebo kapsúl.

14. Použitie ktoréhokoľvek z nárokov 7 až 10, kde farmaceutická látka alebo farmaceutický prostriedok je na transdermálne, parenterálne, rektálne alebo vaginálne podávanie.