

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.08.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.08.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/9687**
(33) Země priority: **AU**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/AU01/01079**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/017929**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 807

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/57
A 61 K 31/352
A 61 P 13/10

(71) Přihlašovatel:

INTREAT PTY LIMITED, Sydney, AU;

(72) Původce:

Barden Julian Alexander, Marsfield, AU;
Gidley-Baird Augus, North Ryde, AU;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický přípravek pro léčení urinární
disfunkce**

(57) Anotace:

Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců. Tento přípravek obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí schopných umožnit, aby močový měchýř savců napodoboval podmínky, které byly nalezeny v pokročilém stupni těhotenství. Alternativně tento farmaceutický přípravek obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí přizpůsobených k regulování exprese jedné nebo více ATPáz řídících dodávku ATP receptorům P2X v močovém měchýři savců. Podle jednoho aspektu může tento farmaceutický přípravek snižovat aktivitu exprese receptorových suptypů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅, eventuálně zvyšovat aktivitu exprese receptorových suptypů P2X₄ a P2X₆.

Farmaceutický přípravek pro léčení urinární dysfunkce

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká léčby a/nebo prevence inkontinence, včetně urinární inkontinence související s benigní hyperplasií prostaty u mužů a detrusorovou nestabilitou nebo sensorickou naléhavostí u žen i mužů. Zejména je vynález použitelný při léčbě úporných stavů; není však omezen pouze na ně. Předkládaný vynález se týká zvláště inkontinence u lidí, není však omezen pouze na ni.

Dosavadní stav techniky

Urinární inkontinenci vnímají muži i ženy jako společenský i ekonomický problém. Obě pohlaví mohou trpět nestabilitou detrusorového svalstva močového měchýře nebo sensorickou naléhavostí. U mužů může k urinární inkontinenci vést benigní hyperplasie prostaty.

Existuje řada pokusů o léčbu nebo prevenci urinární inkontinence, zejména u žen. Bylo provedeno několik studií o účincích estrogenu u postmenopauzálních žen; výsledky těchto studií většinou naznačují, že estrogenová léčba ve formě hormonální substituce u některých pacientek zmírňuje příznaky.

Hormonální estrogenová léčba, jak je popsána v dosavadním stavu techniky, však neposkytuje u mnoha pacientů dostatečné zlepšení stavu, zejména v úporných případech. Potřeba řešení problému urinární inkontinence proto stále trvá, jak ilustruje např. US patent No. 5 789 442 (K. Chwalisz & R. E. Garfield, uděleno Schering AG).

Vynález částečně vychází z výzkumů v oblasti subtypů purinergních receptorů (P2X) v močovém měchýři. Je známo, že v lidském močovém měchýři se nacházejí vazebná místa P2X a že lze detekovat jejich distribuci v tkáni. Byly identifikovány subtypy P2X_i až P2X₇.

Další studie byly zaměřeny na pacienty trpící nestabilitou detrusorového svalu močového měchýře ("detrusorová nestabilita" nebo-li "DI") nebo sensorickou naléhavostí (sensor urgency - "SU"). Předmětem zvláštního zájmu byli především pacienti trpící úpornými poruchami. Tito pacienti byli podrobeni urodynamickým testům kvůli ověření jejich stavu; po dobu nejméně jednoho roku byli léčeni nejméně dvěma různými antimuskarinovými léčivy, a současně se bezúspěšně podrobili léčebným cvikům zaměřeným na svalstvo močového měchýře. Tyto studie ukázaly, že v případě detrusorové nestability došlo ke zřejmému snížení aktivity receptorových subtypů P2X₃ a P2X₅, a minoritní subtypy P2X₄, P2X₆ a P2X₇ vykazovaly zvýšenou subsynaptickou distribuci. Je pravděpodobné, že právě kombinace snížené aktivity subtypů P2X₃ a P2X₅ a malý nárůst celkové distribuce subtypů P2X₄, P2X₆ a P2X₇ vede k celkové prolongaci purinergní odezvy pozorované při idiopatické detrusorové nestabilitě detrusoru. U pacientů se sensorickou naléhavostí studie ukázaly jasné celkové snížení aktivity všech subtypů spadajících do parasympatických městek, vyjma P2X₇, který zůstal na nízké úrovni.

Při těchto studiích pacient se sensorickou naléhavostí měl typicky potřebu vyprazdňování při objemu menším než 150 ml and maximum funkční cystometrické kapacity 150 ml až 300 ml, často výrazně nižší. Infekční příčinu inkontinence močového měchýře u těchto pacientů bylo

možno vyloučit, jak vyplynulo z negativních výsledků mikroskopické analýzy moči a kultivace. K nestabilním detrusorovým kontrakcím nedocházelo. Pacienti s idiopatickou detrusorovou nestabilitou měli typicky potřebu vyprazdňování při objemu menším než 150 ml až 200 ml a maximum funkční cystometrické kapacity 350 ml až 400 ml. Diagnóza DI byla stanovena tehdy, pokud byly při urodynamických testech pozorovány detrusorové kontrakce a nebyly přítomny žádné překážky při odtékání nebo neurologické onemocnění.

Během těhotenství dochází obvykle ke zvýšenému tlaku na močový měchýř. Tento problém nastává zejména v pozdějších fázích těhotenství. Byl prováděn výzkum zabývající se stanovením exprese receptorových subtypů P2X během těhotenství.

Bylo zjištěno, že v močových měchýřích u březích krys je činnost některých subtypů receptorů P2X snížena, zatímco u jiných je zvýšena. Zejména bylo zjištěno, že činnost rychlých ionotropních subtypů P2X_i, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ je progresivně snížena pod otoky, zatímco u pomalejších subtypů P2X₄ a P2X₆ je dramaticky zvýšena od 17 dne březosti. Bylo postulováno, že u lidí k těmto změnám dochází vlivem těhotenských hormonů, jako je progesteron. Tyto hormony pravděpodobně indukují svůj účinek vazbou na cytoplasmatický receptorový protein, který jej transportuje do jádra; následně interaguje s jadernou DNA a může modulovat genovou expresi takových proteinů, jako jsou receptory P2X. Je rovněž možné, že alternativně nebo navíc, mohou hormony ovlivňovat dodávku ATP působením na receptory P2X snížením exprese ATPáz řídících dodávku ATP receptorům, snížením aktivity rychlých typů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅, pravděpodobně mechanismem zahrnujícím internalisaci receptoru, přičemž jako kontrast zůstávají pomalé typy P2X₄ a P2X₆ při zvýšené aktivitě.

Obecně se předpokládá, že i činnost pomalého subtypu P2X₇ lze též zvýšit spolu s P2X₄ a P2X₆, ale do menší míry.

Z toho vyplývá, přístup řešení v předkládaném vynálezu, jež řeší modulaci exprese receptorů P2X simulováním podmínek pokročilého stupně těhotenství, kdy těhotenské hormony mají schopnost modifikovat expresi receptorů P2X tak, že snižují citlivost na počáteční nucení k močení a zajišťují urychlené vyprazdňování močového měchýře. Předpokládá se, že při pokročilém stupni těhotenství jsou počáteční signály k močení jaksi znecitlivěny, zatímco

kapacita měchýře zůstává stejná, asi zvýšením činnosti neznecitlivujících receptorů, zejména P2X₄ a P2X₆. Dále se předkládaný vynález týká zejména léčby takových stavů, jako jsou úporné stavy zahrnující poškození subtypů purinergních receptorů, jak je uvedeno výše. Při léčení podle předkládaného vynálezu se zřejmě nejsou muskarinové receptory přímo účastny léčených stavů.

Faktorem mužské inkontinence je částečné uzavření prostatického močovodu vyvolané hyperplasií. Přístup předkládaného vynálezu zahrnuje ovlivnění exprese subtypů receptoru P2X v močovém měchýři, kontrola dopadů inkontinence byla nyní aplikována při kontrole prostatické hyperplasie. Bylo zjištěno, že aplikace hormonů, zejména fytoestrogenů a/nebo isoflavonů v různých kombinacích a v množstvích 40mg/den účinné složky, redukuje objemnost prostaty u lidí, jež souvisí s nezhoubnou hyperplasií prostaty, a tak zlepšuje činnost močového systému.

Fytoestrogen a/nebo isoflavon, jako doplňky často též zmírňují příznaky inkontinence u pacientů obecně, primárně u žen, ale nejen u nich.

Podle všech příznaků se močová inkontinence vyskytuje převážně u postmenopauzálních žen, je ovšem zřejmé, že vynález není omezen pouze na tuto skupinu ale je použitelný i pro jiné ženy, pro muže i pro jiné savce.

Protože současné studie a výzkumy nevysvětlují plně jak vynález funguje, je nezbytné definovat vynález na řadě aspektů, jak je uvedeno dále. Je možné a pravděpodobné že v této oblasti nastane překryv v několika studovaných aspektech.

Podstata vynálezu

Podle prvního aspektu předložený vynález poskytuje farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, přičemž tento přípravek obsahuje farmaceuticky

účinné množství jedné nebo více substancí, schopných umožnit, aby močový měchýř savců mohl napodobit stavy, které odpovídají pokročilému těhotenství.

Podle druhého aspektu poskytuje předložený vynález farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, přičemž tento přípravek obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí adaptovaných k regulaci exprese jedné nebo více ATPáz, které řídí dodávku ATP receptorům P2X v močovém měchýři savců. S výhodou ATPázy řídí lokální dodávku ATP receptorům P2X tak, že dojde ke snížení aktivity exprese receptorových subtypů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ v močovém měchýři savců v parasympatetických nervových transmitterových vyvíjených místech.

Podle třetího aspektu poskytuje předložený vynález farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, přičemž tento přípravek obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí adaptovaných ke snížení regulace exprese receptorových subtypů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ v močovém měchýři savců v parasympatetických nervových transmitterových vyvíjených místech.

Podle čtvrtého aspektu poskytuje předložený vynález farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, přičemž tento přípravek obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí adaptovaných ke snížení regulace exprese receptorových subtypů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅, zatímco u receptorových subtypů P2X₄ a P2X₆ ke zvýšení regulace exprese v močovém měchýři savců v parasympatetických nervových transmitterových vyvíjených místech.

V závislosti na různých aspektech tohoto vynálezu mohou uvedené látky obsahovat jeden nebo více těhotenských hormonů. S výhodou jsou tyto těhotenské hormony vybírány ze skupiny sestávající z progesterinů a estrogenů. Jako jednu z výhodných substancí lze zmínit progesteron.

Tato substance (nebo tyto substance, jestliže je více než jedna) může obsahovat jeden nebo více fytoestrogenů a/nebo isoflavonů. Fytoestrogeny a/nebo isoflavony mohou být použity v rozmanitých kombinacích, jak je indikováno výše.

Množství substance nebo substancí, jestliže je více než jedna, závisí na konkrétním savci a na tom, jakého výsledku má být dosaženo, s výhodou tak, aby byly omezeny vedlejší vlivy. Například v případě lidí, pokud je umožněno, aby močový měchýř byl v podobném stavu jako je tomu u močového měchýře v pokročilém těhotenství, je žádoucí poskytnout substanci nebo substance v přiměřeném množství k dosažení úrovně plasmy progesteronu 25 mg/ml plasmy až 125 mg/ml plasmy. Toho může být dosaženo například při orálním podávání nebo skrze

implantát s dávkováním do 250 mg/den, avšak tak, aby se nepřekročila hodnota dávkování 5 mg/den.

Stejně dávky mění receptorovou expresi u DI a SU pacientů tak, že dojde ke snížení aktivity exprese receptorových subtypů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ v močovém měchýři pacienta v parasymptetických nervových transmitterových vyvíjených místech.

Tyto dávky mohou též mohou zvyšovat regulaci exprese u receptorových subtypů P2X₄ a P2X₆, jakož i P2X₇, ale v menším rozsahu.

Fytoestrogen je obvykle používán například jako komerčně dostupný produkt Promesil, vyráběný firmou Novogen. Vhodné množství leží v rozmezí 40 mg/den až 160 mg/den Promesilu. Rozmezí 40 mg/den až 160 mg/den Promesilu může zmírňovat symptomy inkontinence u žen. Pokud jsou léčenými pacienti muži, je dávka Promesilu s výhodou 40 mg/den.

Uvedené substance nejsou omezeny pouze na progestiny, estrogény a fytoestrogény a/nebo isoflavony. Zatímco progesterony a fytoestrogény a/nebo isoflavony jsou výhodné, tento vynález pokrývá i oblast jiných substancí nebo kombinací substancí, které mohou být vhodné. Zejména v případě lidských pacientů jsou zkoušeny vhodné kombinace a sice případ od případu tak, aby bylo možné optimalizovat požadované vlivy, zatímco je snaha naopak potlačovat nežádoucí vedlejší vlivy u pacientů, kteří jsou citliví vůči vedlejším vlivům například z důvodů větší citlivosti.

Může docházet k synergickým efektům mezi progesteronem a vhodnými kortikosteroidy jako je desoxykortikosteron. Zvláště může být velice důležitý poměr těhotenského hormonu estrogenu a progesteronu a minerelokortikoidy. Dále pak může být potřebný pro alteraci optimálního efektu model použití jednoho nebo více výše uvedených farmaceuticky účinných činidel.

Předložený vynález také poskytuje způsob léčení nebo prevence urinární dysfunkce u savců, včetně podávání farmaceutického prostředku savcům tak, jak je definován v souladu s kterýmkoliv z výše uvedených aspektů.

Tento vynález dále také poskytuje použití farmaceutického prostředku tak, jak je definován v souladu s kterýmkoliv z výše uvedených aspektů, pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců.

S výhodou je savec člověk.

Předložený vynález bude nyní podrobněji vysvětlen na následujících příkladech, které však slouží pouze jako ilustrace a v žádném případě nejsou míněny jako jakékoliv omezení obsahu či rozsahu předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Skupina osmnácti žen nemocných DI, ve věku 30 až 81 let, je urodynamicky testována. Tyto testy ukazují, že k prvnímu žádoucímu vyprázdnění (vymočení se) dochází v průměru při 173 ml (rozmezí 50 ml až 350 ml). Průměrná maximální kapacita močového měchýře je 340 ml (rozmezí 150 ml až 570 ml). Průměrný maximální detruzorový tlak je 48 cm H₂O (rozmezí 18 cm H₂O až 100 cm H₂O).

Mikroskopické zkoumání neukázalo, že by nějaký SV2-označený nervový mediátor uvolňoval místa na parasympatických nervových městcích, které jsou kolokalizovány buď receptorovými subtypy P2X₃ nebo P2X₅. Objasnění nebo syntéza těchto dvou subtypů se projevuje výrazným detruzorovým snížením u DI pacientů, v porovnání s 22 s kontrolními močovými měchýři u dospělých.

U DI pacientů u nestabilního svalu byly P2X₄ a P2X₆ subtypy jsou obecně více spojeny s SV2-zbarvenými městky než je tomu u kontrolních močových měchýřů (36 % a 33 % oproti 16 % a případně 18 %), ale podobně jako kontrolní močové měchýře, obrazová analýza ukázala, že intenzita Cy2 fluorescence s těmito subtypy byly nižší v porovnání s P2X₁ a P2X₂ (< 10 %). Většina SV2-označených městek u DI pacientů byla imunolokalizovaná se stopami P2X₇ v porovnání s nižší úrovní nalezenou u kontrolních pacientů. Zjištěná úroveň je typicky mnohem nižší než jsou úrovně zjištěné u městek kolokalizovaných P2X₁ a P2X₂.

Léčba: Ženám, které nejsou těhotné, a které trpí DI, se podává progesteron v množství 50 až 250 mg/den ke zmírnění příznaků.

Příklad 2

Studie se provádí za použití krys, které jsou krmeny buď dietou bez fytoestrogenů po dobu šesti měsíců, nebo stejnou dietou, ale je při ní dodáván jetel luční (5 %) jako příklad typické diety obohacené fytoestrogenem. Močové měchýře krys, jež byly krmeny dietou bez fytoestrogenů, jsou nerozeznatelné od normálních obvyklých močových měchýřů ve smyslu P2X receptorové exprese. U krys, krmených jetelem lučním se ukazují velmi jasné znaky redukce P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ exprese s průvodním zvýšením u P2X₄ a P2X₆ při subsynaptické loci.

Léčba: Pacientům – ženám nebo mužům, trpícím DI a SU, se podává Promensil v množství 40 až 160 mg/den, upraveném tak, aby odpovídal reakci pacienta, ke zmírnění příznaků inkontinence.

Příklad 3

Léčba: Pacientům – mužům, trpícím benigní hyperplasií prostaty ovlivňující inkontinenci, se podává Promensil v množství 40 mg/den.

Odborníkům v dané oblasti techniky je zjevné, že existuje velký počet různých modifikací a obměn při zde popsáných provedeních, což ale neznamena nějaké odchýlení od myšlenky nebo obsahu či rozsahu předloženého vynálezu.

Průmyslová využitelnost

Z hlediska podstatného ekonomického dopadu vzhledem k urinární dysfunkci, nabízí tento vynález v mnohých aspektech komerční řešení vedoucí ke zmenšení tohoto problému. Z hlediska průmyslového využití je tento vynález významný zejména pro farmaceutický průmysl.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí schopných umožnit, aby močový měchýř savců napodoboval podmínky, které byly nalezeny v pokročilém stupni těhotenství.
2. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí přizpůsobených k regulování exprese jedné nebo více ATPáz řídících dodávku ATP receptorům P2X v močovém měchýři savců.
3. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 2, vyznačující se tím, že alespoň jedna z ATPáz je přizpůsobena k řízení dodávky ATP receptorům P2X, tak, aby se snížila aktivita exprese receptorových typů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ v močovém měchýři savců.
4. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky účinné množství jedné nebo více substancí přizpůsobených ke snížení aktivity exprese receptorových subtypů P2X₁, P2X₂, P2X₃ a P2X₅ v močovém měchýři savců.

5. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 4, vyznačující se tím, že jedna nebo více substancí je také přizpůsobeno ke zvýšení aktivity exprese receptorových subtypů $P2X_4$ a $P2X_6$

6. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že jedna nebo více substancí je vybrána ze skupiny, kterou tvoří progestiny, estrogenery, fytoestrogeny a/nebo isoflavony.

7. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 6, vyznačující se tím, že alespoň jedna ze substancí je progesteron.

8. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 6, vyznačující se tím, že alespoň jedna ze substancí je fytoestrogen a/nebo isoflavon nebo kombinace fytoesterogenů.

9. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 6, vyznačující se tím, že alespoň jedna ze substancí je kombinace fytoestrogenů a/nebo isoflavonů.

10. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároků 8 nebo 9, vyznačující se tím, že urinární dysfunkce je způsobena benigní hyperplasií prostaty.

11. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že v urinární dysfunkci je zahrnuta sensorická naléhavost.

12. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že v urinární dysfunkci je zahrnuta detrusorová nestabilita.

13. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, vyznačující se tím, že savec je člověk.

14. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 13 a podle nároku 7, vyznačující se tím, že progesteron je podáván v dávce 50 mg/den až 250 mg/den.

15. Farmaceutický přípravek pro léčení nebo prevenci urinární dysfunkce u savců podle nároku 13 a podle nároku 8 nebo 9, vyznačující se tím, že fytoestrogen a/nebo isoflavon nebo kombinace fytoestrogenů a/nebo isoflavonů je podávána v dávce 40 mg/den až 160 mg/den.

16. Způsob léčení nebo prevence urinární dysfunkce u savců, vyznačující se tím, že v sobě zahrnuje podávání savcům farmaceutického přípravku tak, jak je definován v kterémkoliv z nároků 1 až 15.

17. Použití farmaceutického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, při léčbě nebo prevenci urinární dysfunkce u savců.

18. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje složky popsané v příkladech 1 až 3.

19. Způsob léčení nebo prevence urinární dysfunkce u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se provádí tak, jak je popsáno v kterémkoliv z příkladů 1 až 3.