

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

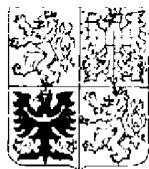
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1986-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 12. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9526331**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
[Věstník č. 6/99]

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/05871**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/23204**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

A 61 K 31/155
A 61 K 31/195

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Turner Nicholas Charles, Harlow, GB;

Piercy Valerie, Harlow, GB;

(74) Zástupce:

**Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhibitor NO syntázy a farmaceutický pří-
pravek s jeho obsahem**

(57) Anotace:

Je popsáno použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, stejně jako farmaceutický prostředek pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, který obsahuje inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a farmaceuticky přijatelný nosič.

CZ 1986-98 A3

05.04.99

Inhibitor NO syntázy a farmaceutický přípravek s jeho obsahem

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití inhibitoru NO syntázy, jako je aminoguanidin, nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi inzulin-independentního (NIDDM neboli typ II) diabetu, stejně jako farmaceutického prostředku pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, který obsahuje inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a farmaceuticky přijatelný nosič.

Dosavadní stav techniky

Hydrazinkarboximidamid (dále jen "aminoguanidin") je známá sloučenina [Journal of American Chemical Society, 57, 2730 (1935)].

Aminoguanidin je znám jako inhibitor glykace proteinu a byl hodnocen na zvířecích modelech pro léčbu diabetických komplikací [Diabetes, 42, 221 - 232 (1993) a Diabetologia, 35, 946 - 950].

Aminoguanidin je znám jako inhibitor NO syntázy [Eur. J. Pharmacol., 233, 119 - 125] a je užitečný při léčení chorobných stavů charakterizovaných nadprodukcí NO [Eur. J. Pharmacol., 233, 119 - 125]. Inhibice tvorby oxidu dusnatého je zvláště považována za zapojenou do známé působnosti aminoguanidinu při léčení diabetických komplikací. Aminoguanidin byl hodnocen na zvířecích modelech pro léčbu diabetických komplikací [Diabetes, 42, 221 - 232 (1993)]

05.04.99

a Diabetologia, 35, 946 - 950].

Do tohoto data není k dispozici žádný údaj, že aminoguanidin nebo jakýkoliv jiný inhibitor NO syntázy může mít užitečný vliv na samotný diabetes typu II. Jak je naznačeno výše, důraz byl soustředěn na komplikace diabetu.

Podstata vynálezu

Původci tohoto vynálezu překvapivě zjistili, že aminoguanidin sám o sobě vykazuje možnost užití pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II. Zejména je aminoguanidin indikován pro zpomalení nebo zabránění postupu inzulin-independentního diabetu od hyperinzulinémie do otevřeného diabetu. Tento nový a překvapující efekt na diabetický pankreas u diabetu typu II, je považován za zapříčiněný vlivem aminoguanidinu jako inhibitoru NO syntázy.

Předmětem tohoto vynálezu je použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II.

Výhodným znakem vynálezu je použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro profylaktickou léčbu diabetu typu II.

Dalším výhodným znakem je použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro zpomalení nebo zabránění postupu od hyperinzulinémie k hyperglykémii.

Jiným výhodným znakem je použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva

06.04.99

pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, kde inhibitor NO syntázy se zvolí z aminoguanidinu, n-monomethylargininu nebo jiných analogů l-argininu.

Ještě jiným výhodným znakem je použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, kde inhibitorem NO syntázy je aminoguanidin.

Předmětem vynálezu je také inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití k léčbě a/nebo profylaxi diabetu typu II.

Výhodným znakem vynálezu je inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití pro přípravu léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II.

Dalším předmětem vynálezu je farmaceutický prostředek pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, který obsahuje inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát a farmaceuticky přijatelný nosič.

Způsob léčení a/nebo profylaxe diabetu typu II, který zahrnuje podávání účinného netoxického farmaceuticky přijatelného množství inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, je určen člověku nebo jinému savci.

Termin "inhibitor NO syntázy" jak je zde užíván, značí přípravek, který inhibuje tvorbu oxidu dusnatého z l-argininu.

Inhibiční aktivita NO syntázy u sloučeniny je

- 3a -

stanovena konvenčními testy jako je inhibice [^3H]-1-argininu na [^3H]citrulin, nebo inhibice tvorby oxidu dusnatého buňkami nebo tkáňovými extrakty nebo rekombinantními izoenzymy syntázami oxidu dusnatého in vitro [FASEB. J., 7, 349 - 360, (1993)].

Vhodným farmaceuticky přijatelným derivátem je farmaceuticky přijatelná sůl nebo její farmaceuticky přijatelný solvát.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adiční soli s kyselinami.

Vhodné adiční soli s kyselinami zahrnují farmaceuticky přijatelné anorganické soli, jako je sulfát, nitrát, fosfát, borát, hydrochlorid a hydrobromid a farmaceuticky přijatelné adiční soli s organickými kyselinami jako je acetat, tartrat, maleat, citrat, sukcinat, benzoat, askorbat, methansulfonat, α -ketoglutarat a α -glycerofosfat, zvláště maleat.

Vhodné farmaceuticky přijatelné solváty zahrnují hydráty.

Inhibitory NO syntázy používané podle tohoto vynálezu mohou být připraveny ve shodě s konvenčními postupy, jako jsou postupy popsané ve výše zmíněných publikacích, například aminoguanidin může být připraven podle postupů popsanych v J. Amer. Chem. Soc., 57, 2730 (1935).

Soli a/nebo solváty mohou být připraveny a izolovány

- 3b -

ve shodě s obvyklými metodami.

Při výše zmíněných léčbách a/nebo profylaxi může být inhibitor NO syntázy, jako je aminoguanidin, nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát podáván jako takový nebo výhodněji jako farmaceutický přípravek obsahující též farmaceuticky přijatelný nosič.

Příklad provedení vynálezu

Metodologie db/db modelu na myších

Obézní db/db myš je genetickým modelem inzulin-independentního diabetu typu II, který je jak inzulin-rezistentní, tak hyperglykemický. Samci zvířat byli získáni ve stáří 6 týdnů. Krevní vzorky pro měření krevní glukózy před léčbou byly odebrány z uříznuté špičky ocasu. Zvířata

ve shodě s obvyklými metodami.

Dalším aspektem uvedeného vynálezu je poskytnutí inhibitoru NO syntázy, jako je aminoguanidin nebo jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, pro použití při léčbě a/nebo profylaxi diabetu typu II.

Zde je též poskytnut inhibitor NO syntázy, jako je aminoguanidin nebo jeho farmaceuticky přijatelné deriváty, pro použití při přípravě léku pro léčbu a/nebo profylaxi diabetu typu II.

Při výše zmíněných léčbách a/nebo profylaxi může být inhibitor NO syntázy jako je aminoguanidin nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát podáván jako takový nebo výhodněji jako farmaceutický přípravek obsahující též farmaceuticky přijatelný nosič.

Proto tento vynález též poskytuje farmaceutický přípravek pro léčbu a/nebo profylaxi diabetu typu II, přičemž tento přípravek obsahuje inhibitor NO syntázy, jako je aminoguanidin nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, a farmaceuticky přijatelný nosič.

Příklad provedení vynálezu

Metodologie dbdb modelu na myších

Obézní db/db myš je genetickým modelem inzulin-independentního diabetu typu II, který je jak inzulin-rezistentní, tak hyperglykemický. Samci zvířat byli získáni ve stáří 6 týdnů. Krevní vzorky pro měření krevní glukózy před léčbou byly odebrány z uříznuté špičky ocasu. Zvířata

byla umístěna do léčené a kontrolní skupiny tak, aby průměr a směrodatná odchylka koncentrace krevní glukózy na lačno byly v každé skupině podobné.

V den 0 studia byla skupina obézních zvířat a jejich hubení druhové z téhož vrhu usmrcena pro měření základní linie biochemie a histologie. Navíc byla jedna skupina zvířat (kontrola, $n = 14$) krmena standardní stravou a další skupina dostávala ve stejné stravě aminoguanidin (500 mg/kg, $n = 14$). Zvímátům byl ponechán volný přístup ke stravě a vodě a jejich příjem byl měřen denně. V týdenních intervalech byl též měřen 24h výstup moči. Myši ($n = 7$) byly usmrceny po 30 dnech a 85 dnech od zahájení léčby. Byla vzata krev pro měření koncentrací glukózy a inzulinu a byl odebrán pankreas pro histologickou analýzu a pro měření pankreatického inzulinu.

Data z dbdb modelu na myších

Příjem potravy a nárůst tělesné hmotnosti kontrolních a ošetřovaných skupin byl podobný po celou dobu experimentu.

Bezprostředně před dávkováním byla obézní zvířata normoglykemická (krevní glukóza $10,4 \pm 0,97$ mM), ale byla hyperinzulinemická ve srovnání s jejich hubenými druhy z téhož vrhu (serový inzulin 127 ± 37 ng/ml u zvířat obézních, $3,05 \pm 1,03$ ng/ml u zvířat hubených). Třicátého dne doby podávání byla obézní skupina hyperglykemická (krevní glukóza $24,9 \pm 1,0$ mM) a měla výrazně nižší úroveň serového inzulinu ($30,75 \pm 4,3$ mM) ve srovnání s hodnotami před začátkem ošetřování. 85. dne doby podávání byla hodnota krevní glukózy na lačno zvýšena na $28,1 \pm 2$ mM a koncentrace serového inzulinu dále poklesly na $11,7 \pm 1,8$ ng/ml.

Aminoguanidinem zeslabený pokles koncentrací inzulínu ve stavu na lačno ($58,3 \pm 13$ ng/ml 30. dne, $23,3 \pm 4,1$ ng/ml 85. dne) a 85. den byla významně snížena běžná hyperglykemie na lačno ($21 \pm 1,7$ mM). Obsah pankreatického inzulínu u aminoguanidinem ošetřované skupiny obézních zvířat byl dvojnásobný oproti zvířatům neošetřovaným ($64,3 \pm 17,8$ ng/mg pankreasu oproti $30,0 \pm 2,6$ ng/mg). 63. den experimentální doby byla obézní kontrolní zvířata výrazně polydipsická a polyurická ve srovnání se dnem 7. Toto zvýšení příjmu vody a výstupu moči je charakteristické pro diabetes (hyperglykemie) a bylo zamezeno ošetřováním aminoguanidinem (obr. 1). Podobně exkrece glukózy močí vzrůstala rovnoměrně po celé experimentální období jak u neošetřovaných, tak ošetřovaných zvířat, ale od 35. dne byla nižší u skupiny ošetřované aminoguanidinem (obr. 1). Vývoj diabetu (hyperglykemie) byl spojen se změnami morfologie ostrůvků, a ostrůvky u neošetřované kontrolní skupiny zvířat byly výrazně hypertrofické, porušené a měly nepravidelné hranice. Obsah ostrůvkového inzulínu byl zřetelně vyčerpán. 30. den doby ošetřování byla u zvířat ošetřovaných aminoguanidinem zachována normální ostrůvková morfologie a obsah ostrůvkového inzulínu byl větší.

08.04.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II.

2. Použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu podle nároku 1 k výrobě léčiva pro profylaktickou léčbu diabetu typu II.

3. Použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu podle nároku 1 nebo 2 k výrobě léčiva pro zpomalení nebo zabránění postupu od hyperinzulinémie k hyperglykémii.

4. Použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu podle některého z nároků 1 až 3 k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, kde inhibitor NO syntázy se zvolí z aminoguanidinu, n-monomethylargininu nebo jiných analogů l-argininu.

5. Použití inhibitoru NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu podle některého z nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčení a/nebo profylaxi diabetu typu II, kde inhibitorem NO syntázy je aminoguanidin.

6. Inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití k léčbě a/nebo profylaxi diabetu typu II.

7. Inhibitor NO syntázy nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát pro použití pro přípravu léčiva pro léčení

05.04.99

a/nebo profylaxi diabetu typu II.

8. Farmaceutický prostředek pro léčení a/nebo
profylaxi diabetu typu II, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje inhibitor NO syntázy nebo jeho farma-
ceuticky přijatelný derivát a farmaceuticky přijatelný nosič.

prázdné symboly = db/db kontrola
plné symboly = aminoguanidin

