

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2097

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 311/08

A 61 K 31/18

A 61 P 13/10

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.02.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10104369**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP02/00311**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/060421**

(71) Přihlašovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:

Pouzet Pascale, Biberach/Riss, DE;
Esser Franz, Ingelheim am Rhein, DE;
Kitagawa Hisato, Osaka, JP;
Ishiguro Naoki, Osaka, JP;
Muramatsu Ikunobu, Fukui, JP;

(74) Zástupce:

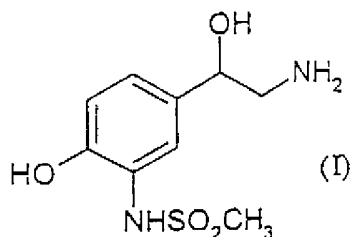
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení se týká použití R-enantiomeru a S-enantiomeru nebo
racemátu 2-amino-1-(4-hydroxy-2-
methansulfonamidofenyl)ethanolu vzorce I a/nebo
farmaceuticky přijatelných solí této látky pro výrobu
farmaceutických prostředků pro léčení inkontinence moči.
Součástí řešení tvoří rovněž farmaceutický prostředek
s obsahem svrchu uvedených účinných látek.



Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká použití R-enanciomeru a S-enanciomeru nebo racemátu 2-amino-1-(4-hydroxy-2-methansulfonamidofenyl)ethanolu a/nebo farmaceuticky přijatelných solí této látky pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení inkontinence moči.

Dosavadní stav techniky

Inkontinencí se rozumí samovolný únik moči, tak zvaná slabost močového měchýře. Různé projevy inkontinence zahrnují nucení na močení, reflexní inkontinenci a inkontinenci při stresu, která je nejběžnější. Tyto potíže se vyskytují zvláště u žen po více nebo méně těžkých porodech. Příčinou tohoto jevu je skutečnost, že těhotenství a porod vedou k zeslabení pánevního dna. Dalšími příčinami inkontinence může být například poškození nervů pánevního dna, vrozeně krátká močová roura nebo poškození svěrače.

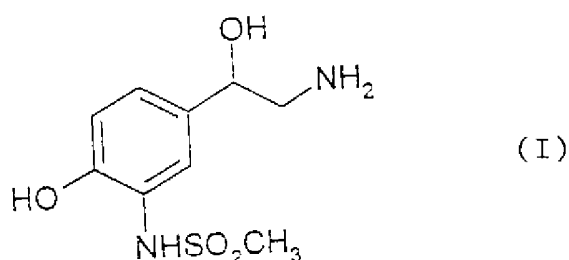
Podle mezinárodní přihlášky WO 96/32939 je vhodné použít alfa-1L-agonisty při léčení inkontinence moči vzhledem k tomu, že tyto látky působí selektivně na adrenoreceptory močového měchýře a mají tedy zásadní účinek na tonus močové roury, aniž by současně došlo k podstatnějšímu ovlivnění oběhového a srdečního systému.

V dokumentu EP 538469 se popisuje 2-amino-1-(2-fluor-5-methansulfonamidofenyl)ethanol a jeho použití při léčení inkontinence moči.

Podstata vynálezu

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že při použití R-enantiomeru nebo S-enantiomeru nebo racemátu 2-amino-1-(4-hydroxy-2-methansulfonamidofenyl)ethanolu a/nebo farmaceuticky přijatelných solí této látky je možno selektivně ovlivnit činnost močového měchýře a zlepšit svrchu popsané potíže.

Podstatu vynálezu tedy tvoří použití R-enantiomeru nebo S-enantiomeru nebo racemátu sloučeniny vzorce I



pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení inkontinence moči.

Uvedená látka selektivním a řízeným způsobem působí na kontraktilní mechanismus močového měchýře, aniž by přitom došlo k závažnějšímu ovlivnění jiných orgánů, například periferních krevních cév.

Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž farmaceutický prostředek, který jako svou účinnou složku obsahuje

R-enantiomer nebo S-enantiomer nebo racemát sloučeniny vzorce I.

Uvedeným prostředkem je možno léčit inkontinenci moči, zvláště inkontinenci v důsledku stresu, navíc má farmaceutický prostředek poměrně dlouhodobý účinek.

Výhodným způsobem podání svrchu uvedených účinných látek je perorální podání. Sloučeniny jsou přitom netoxické a mají jen nepatrné vedlejší účinky.

Racemát uvedených látek je znám přibližně od roku 1960. Tato látka je popsána například v dokumentech US 3341584 nebo GB 993584. Tyto dokumenty uvádějí, že racemát má stimulační účinek na alfa a/nebo beta receptory. Alfa-adrenergní účinek těchto látek je popsán v publikaci The Journal of Medicinal Chemistry 10, 1967, s. 467.

Enantiomerně čisté formy uvedené látky, to znamená formy R nebo S nejsou známy jako látky s farmaceutickým účinkem. Rovněž není známo použití těchto látek v racemické nebo enantiomerně čisté formě, to znamená ve formě R nebo S ve farmaceutických prostředcích pro léčení inkontinence moči, zvláště inkontinence moči v důsledku stresu.

Sloučeninu je tedy možno využít ve farmaceutickém prostředku ve formě racemátu i ve formě jednoho nebo druhého čistého enantiomeru.

Mimoto je uvedenou látku možno použít ve volné formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou. Jako příklad vhodných solí je možno uvést soli s anorganickými kyselinami, jako jsou kyselina chlorovodíková,

bromovodíková, sírová, fosforečná nebo s organickými kyselinami, jako jsou kyselina octová, citronová, vinná, jablečná, jantarová, fumarová, p-toluensulfonová, benzensulfonová, methansulfonová, mléčná, askorbová a podobně. S výhodou se užívá hydrochlorid.

Sloučeninu podle vynálezu je možno podávat perorálně, inhalací, na nosní sliznici, nitrožilně, podkožně, nitrosvalově, transdermálně, do pochvy nebo ve formě čípků. Nejvhodnější je perorální podání.

Sloučeninu je možno podávat jako takovou nebo spolu s dalšími účinnými látkami.

Aby bylo možno stanovit optimální dávku účinné látky pro léčení inkontinence moči, je zapotřebí vzít v úvahu různé parametry, například věk a tělesnou hmotnost nemocného a povahu a stupeň potíží.

Výhodná dávka u člověka se pohybuje v rozmezí 0,001 mg až 1 g denně, s výhodou 0,001 až 500 mg, zvláště 0,01 až 100 mg, nejvýhodnější rozmezí je 0,01 až 10 mg.

V některých případech je možno použít i nižší množství, kdežto v jiných případech bude zapotřebí použít vyšší množství účinné látky.

Celou denní dávku je možno podat najednou nebo v několika dílčích dávkách v příslušných intervalech v průběhu celého dne.

Účinnou látku podle vynálezu je možno podávat perorálně v různých typech farmaceutických prostředků.

Například může jít o pevnou nebo kapalnou formu, o prášek, tablety, povlékané tablety, tablety s cukerným povlakem, tablety, které se rozpadají v ústech, například tablety, určené k podání pod jazyk, dále kapsle, granuláty, suspenze, roztoky, emulze, elixíry, sirupy, kapky a další běžné lékové formy.

Kapsle je možno připravit z účinné látky ve formě prášku, který se uloží do kapsle, s výhodou do želatinové kapsle. Je také možné přidávat do směsi kluzné látky, aby došlo k lepšímu utěsnění obou polovin kapsle. Rychlost rozpouštění materiálu, uloženého do kapsle je možno zvýšit přidáním desintegračních nebo solubilizačních prostředků, jako jsou například karboxymethylcelulóza, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylcelulóza s nízkým stupněm substituce, uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, sodná sůl karboxymethylškrobu, zesítený polyvinylpyrrolidon, sodná sůl zesítené karmelózy a další látky. Účinná látka může být v kapsli uložena nejen v pevné formě, nýbrž také ve formě roztoku nebo suspenze, například v rostlinném oleji, polyethylenglykolu nebo glycerolu při použití smáčedel a podobných pomocných látek.

Tablety včetně tablet, určených k aplikaci do pochvy, je možno připravit tak, že se prášková směs zpracuje na granulát po smísení s dalšími pomocnými látkami s následným lisováním. Tablety mohou obsahovat různé pomocné látky, jako jsou škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, chlorid sodný, močovina, amylóza, různé typy celulózy, tak jak byly svrchu popsány a podobně. Glycerol nebo škrob mohou být například přidávány jako látky, zadržující vodu.

Jako desintegrační látky je možno použít škrob, kyselinu alginovou, alginát vápenatý, kyselinu pektinovou, práškový agar, želatinu, uhličitan vápenatý, hydrogenuhličitan sodný, peroxid hořčíku a amylózu.

Jako antidesintegrační činidla nebo jako látky, zpomalující rozpouštění je možno použít sacharózu, stearin, pevný parafin, s výhodou s teplotou tání v rozmezí 50 až 52 °C, kakaové máslo a hydrogenované tuky.

Vhodnými látkami pro urychlení vstřebávání mohou být například kvarterní amoniové sloučeniny, laurylsulfát sodný nebo saponiny.

Pro rozptýlení pojiva je možno použít například ether, jako látky, urychlující rozpad tablety a její zvlhčení je možno použít cetylalkohol, glycerolmonostearát, škrob, laktózu a různá smáčedla, například Aerosol OT, Pluronic, Tween a podobně.

Obecně je možno jako pomocné látky pro výrobu tablet použít některé z následujících prostředků: Aerosil, ethylcelulózu Aerosol OT, pryskyřici Amberlit, XE-88, Amijel, Amisterol, amylózu, mikrokrystalickou celulózu Avicel, bentonit, síran vápenatý, Carbowax 4000 až 6000, carragenin, ricinový vosk, celulózu, mikrokrystalickou celulózu, dextran, dextrin, různé základy pro farmaceutické tablety, kaolin, laktózu, sušenou rozprašováním, lactosil, stearan hořečnatý, mannitol, granulovaný mannitol, methylcelulózu, Miglyol 812 jako neutrální olej, sušené práškové mléko, laktózu, nal-tab, amylózu Nepol, krystalický sorbitol Pöfizer, plasdon, polyethylenglykoly, polyvinylpyrrolidon, Précisol, hydrogenovaný tuk z telecích

nožiček, základy pro tablety, silikony, stabilin, Sta-rx 1500, Syloid, základ pro tablety Waldhof, Tablettol, talcum cetylalum a stearátum, mýdla s obsahem alkalických kovů Tego, dextrózu a tylózu. Zvláště výhodné je použití pomocného tabletovacího prostředku K (M25), který splňuje požadavky následujících lékopisů: DAB, Ph, Eur, BP a NF.

Při výrobě farmaceutických prostředků je možno použít také další známé pomocné látky.

Tablety je možno připravit přímým slisováním.

Mimo to je možno připravit také další farmaceutické prostředky, vhodné pro perorální podání, například suspenze, roztoky, emulze, sirupy nebo elixíry a podobně. V případě potřeby může být účinná látka zpracována na mikrokapsle.

Prášek je možno připravit například zmenšením částic účinné látky na vhodný průměr částic mletím.

Zředěné prášky je možno připravit tak, že se účinná látka ve formě prášku mele spolu s netoxickým nosičem, například s laktózou za vzniku prášku s malým průměrem částic. Z dalších nosičů, vhodných pro toto použití lze uvést další glycidy, například škrob nebo mannitol. V případě potřeby mohou tyto prášky obsahovat látky pro úpravu chuti, konzervační prostředky, dispergační prostředky, barviva a další farmaceutické pomocné látky.

Účinné látky je možno podávat také parenterálně tak, že se tyto látky rozpustí, emulgují nebo uvedou do suspenze v kapalném prostředí a pak se podávají podkožně,

nitrosvalově nebo nitrožilně. Vhodnými rozpouštědly pro toto použití jsou například voda nebo olejové prostředí.

Při výrobě čípků je možno účinnou látku zpracovat spolu s materiály s nízkou teplotou tání, které mohou být rozpustné nebo nerozpustné ve vodě, může jít například o polyethylenglykol, kakaové máslo, vyšší estery, například myristylpalmitát nebo směsi těchto látek.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

1. Metabolismus

Aby bylo možno stanovit metabolismus účinné látky, byl hydrochlorid sloučeniny 1 zpracováván působením enzymu CYP2D6. Po 30 minutách bylo sledováno, jaké množství sloučeniny bylo enzymem rozrušeno. Pro srovnání byl použit (-)-R-2-amino-1-(2-fluor-5-methansulfonamidofenyl)ethanol 2.

Sloučenina	% rozrušeného substrátu po 30 min inkubace s CYP2D6
1	1,4
2	2,1

2. Účinnost a selektivita

Účinnost a selektivita sloučeniny podle vynálezu byla stanovena následujícím způsobem při použití téhož zjištění jako v odstavci 1.

Sloučenina	Účinnost u psa	Účinnost na lidské močové rouře	Selektivita u psa
1	103	120	53
2	79	48	40

Maximální kontrakce u psa a účinnost na lidské močové rouře je uvedena v procentech kontrakcí ve srovnání s účinností noradrenalinu.

Selektivita u psa je rozdíl v procentech kontrakcí stehenní tepny u psa při použití koncentrace $10^{-5}M$ a v procentech kontrakcí na kravici psa při použití téže koncentrace.

3. Farmaceutické prostředky

Příklad A. Tablety

2-amino-1-(4-hydroxy-2methansulfonamidfenyl)ethanol	1 mg
laktóza	105 mg
mikrokrystalická celulóza	30 mg
kukuřičný škrob	30 mg
polyvinylpyrrolidon	5 mg
sodná sůl karboxymethylškrobu	5 mg
koloidní oxid křemičitý	3 mg
stearan hořečnatý	1 mg
Celkem	180 mg

Příprava: Účinná látka se smísí s některými pomocnými látkami a granuluje se běžným způsobem. Granulát se nechá projít sítím, smísí se zbytkem pomocných látek a směs se lisuje na tablety s hmotností 180 mg.

Příklad B. Ampule

2-amino-1-(4-hydroxy-2methansulfonamidfenyl)ethanol	1,0 mg
chlorid sodný	18,0 mg
voda pro injekční podání	do 2,0 ml

Příprava: Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí ve vodě pro injekční podání a roztok se uloží za aseptických podmínek do skleněných ampulí.

Příklad C. Kapsle

2-amino-1-(4-hydroxy-2methansulfonamidfenyl)ethanol	1 mg
laktóza	178 mg
stearan hořečnatý	1 mg
Celkem	180 mg

Příprava: Účinná látka se smísí s pomocnými látkami a směs se plní do kapslí známým způsobem.

Příprava racemické sloučeniny

Racemickou sloučeninu je možno připravit způsobem podle dokumentů GB 993584 nebo US 3341584.

Příprava enantiomerně čistých forem

Enantiomerně čisté formy je možno připravit jejich převedením na diastereomerní sůl, například s kyselinou vinnou nebo jinými kyselinami, tak jak byly svrchu uvedeny, načež se od sebe oddělí obě diastereomerní soli krystalizací a ze soli se pak uvolní čisté enantiomery působením silně alkalické baze s obsahem aminoskupiny nebo působením hydroxidu alkalického kovu.

Dalším možným způsobem získání čistých enantiomerů je čištění racemátu pomocí HPLC při použití chirálního sloupce.

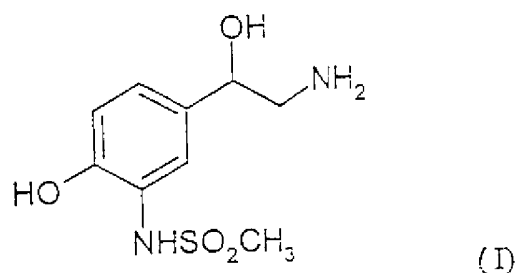
Ještě dalším možným způsobem je transformace racemické směsi na diastereomery, například na svrchu uvedené diastereomerní soli, rozdělení těchto solí a následné uvolnění čistého enantiomeru.

Všechny uvedené postupy pro dělení isomerů jsou v oboru známé.

Zastupuje: {

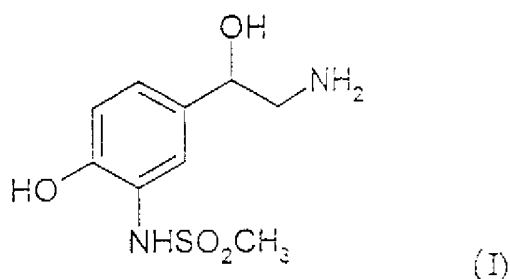
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. R-enantiomer 2-amino-1-(4-hydroxy-2-methansulfonamidofenyl)ethanolu vzorce I



nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky pro výrobu farmaceutického prostředku.

2. S-enantiomer 2-amino-1-(4-hydroxy-2-methansulfonamidofenyl)ethanolu vzorce I



nebo farmaceuticky přijatelná sůl této látky pro výrobu farmaceutického prostředku.

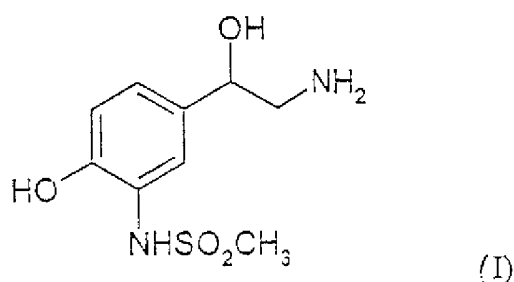
3. Použití derivátu vzorce I podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu farmaceutického prostředku ve formě hydrochloridu.

4. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 3.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 3 v množství 0,001 mg až 1 g denně, s výhodou 0,001 mg až 500 mg, zvláště 0,01 mg až 100 a nejvýhodněji 0,01 až 10 mg.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 4 nebo 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě tablety nebo kapsle.

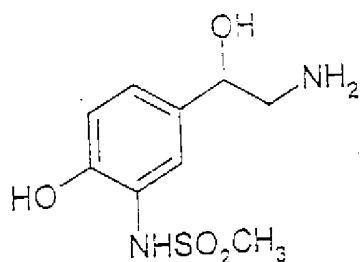
7. Použití sloučeniny vzorce I



nebo jejího R-enantiomeru, S-enantiomeru, racemátu nebo farmaceuticky přijatelné soli některé z uvedených forem, s výhodou hydrochloridu pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení inkontinence moči, zvláště inkontinence moči v důsledku stresu.

8. Použití podle nároku 7, při němž je účinnou látkou pouze R-enantiomer nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl bez S-formy.

9. Použití podle nároku 7, při němž je účinnou látkou pouze S-enantiomer nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl bez R-formy.
10. Použití podle nároku 7, přičemž je účinnou látkou racemát nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
11. Použití podle některého z nároků 7 až 10, při němž farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 3 v množství 0,001 mg až 1 g denně, s výhodou 0,001 mg až 500 mg, zvláště 0,01 mg až 100 a nejvýhodněji 0,01 až 10 mg.
12. Použití podle některého z nároků 7 až 11, při němž je farmaceutický prostředek určen pro perorální podání.
13. Použití podle nároku 12, při němž je farmaceutický prostředek ve formě tablety nebo kapsle.
14. Použití podle některého z nároků 7 až 10, při němž je farmaceutický prostředek určen pro transdermální, parenterální, rektální podání nebo pro podání do pochvy.
15. Způsob léčení inkontinence moči, zvláště inkontinence moči v důsledku stresu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinná látka vzorce I



(I)

ve formě R-enanciomeru, S-enanciomeru, racemátu nebo farmaceuticky přijatelné soli některé z uvedených forem, s výhodou hydrochloridu nebo se podává farmaceutický prostředek, který tuto látku obsahuje.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se účinná látka podává v dávce 0,001 mg až 1 g denně, s výhodou 0,001 mg až 500 mg, zvláště 0,01 mg až 100 a nejvýhodněji 0,01 až 10 mg.

17. Způsob podle nároku 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se účinná látka nebo farmaceutický prostředek podávají perorálně.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává farmaceutický prostředek ve formě tablety nebo kapsle.

19. Způsob podle nároku 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se účinná látka nebo farmaceutický prostředek podávají transdermálně, parenterálně, rektálně nebo do pochvy.

Zastupuje: