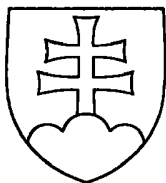


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 19.12.97
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9626472.6
(32) Dátum priority: 20.12.96
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 16.05.2000
(86) Číslo PCT: PCT/FI97/00812, 19.12.97

(21) Číslo dokumentu:

799-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷ :

A 61K 31/12

(71) Prihlasovateľ: ORION-YHTYMÄ OYJ, Espoo, FI;

(72) Pôvodca vynálezu: Linden Inge-Britt Yvonne, Helsinki, FI;
Aperia Anita Chatarina, Stockholm, SE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie inhibítorov COMT alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva na prevenciu diabetických vaskulárnych dysfunkcií**

(57) Anotácia:
Použitie inhibítorov katechol-o-metyltransferázy alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva na prevenciu diabetických vaskulárnych dysfunkcií.

Použitie inhibítorov COMT alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva ^{na} ~~pre~~ prevenciu diabetic-
kých vaskulárnych dysfunkcií

Oblasť techniky

Vynález sa týka použitia inhibítorov katechol-O-metyltransferázy (COMT) alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva pre prevenciu diabetic-
kých vaskulárnych dysfunkcií, najmä nefropatie, retinopatie a neuropatie.

Doterajší stav techniky

Celosvetovo je rozšírený výskum terapie, ktorá by predišla komplikáciám typu 1 a typu 2 diabetes. Chronické pôsobenie diabetes vedie k zvýšeniu mikroangiopatických komplikácií, ktoré sú spojené so závažnou nemocnosťou a úmrtnosťou. Napríklad narušenie mikrocirkulácie v nohách môže viesť k amputácii nôh, čo spôsobuje závažné komplikácie. V prípade diabetickej nefropatie je zlyhvanie obličiek spravidla príčinou smrti. Diabetes je tiež najčastejšou príčinou zlyhania obličiek u mladistvých dospelých jedincov.

Faktory, ktoré vedú k diabetickej nefropatii boli intenzívne študované a stále nie sú dokonale známe. Podľa všeobecného názoru časné funkčné javy diabetes, ako sú hyperfiltrácia, sú prispievajúcimi faktormi. Hyperfiltrácia je spojená so zvyšujúcim sa glomerulárnym tlakom a so zvýšenou exkréciou albumínu (AER). Zvýšená AER sa považuje za časný signál glomerulárneho poškodenia.

Terapia v súčasnosti najčastejšie používaná, inhibítory ACE, nepredchádzajú vývoju diabetickej nefropatie, môžu však posunúť vývoj koncového zlyhania obličiek.

Zistilo sa, že nitecapone, inhibítor COMT má natriuretické pôsobenie (Eklöf a kol., J. Am. Soc. Nephrology 5 (3), str. 657, 1994; Holtbäck a kol., J. Am. Soc. Nephrology 7(9), str. 1633, 1996). Avšak o pôsobení inhibítorov COMT na hyperfiltráciu a albuminúriu sa dosiaľ neuvažovalo.

Vynález sa preto týka použitia inhibítorov COMT, najmä nitecapone (3-(3,4-dihydroxy-5-nitrofenyl)metylén-2,4-pentándiónu) na prevenciu diabetických vaskulárnych disfunkcií, ako sú nefropatia, retinopatia a neuropatia. Zlúčeniny sa podľa vynálezu môžu používať na ošetrovanie každého typu diabetes.

Vhodné COMT inhibítory a spôsob ich prípravy sú opísané napríklad v britskom patentovom spise číslo GB 2200109, v európskom patentovom spise číslo EP 237929 a v svetovej zverejnenej prihláške vynálezu PCT/FI96/00295.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie inhibítorov COMT alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva pre prevenciu diabetických vaskulárnych dysfunkcií.

Farmaceuticky vhodné soli a estery zlúčenín, pokiaľ sa používajú, sa môžu pripravovať známymi spôsobmi. Ako aktívne liečivo sa môžu používať všetky fyziologicky vhodné soli, výhodné sú však soli sodné, draselné, amónne, vápenaté a horečnaté a soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou a sírovou a s organickými kyselinami, ako je napríklad kyselina šťaveľová, fumarová, vínna, malónová, octová a citrónová.

Účinná dávka zlúčenín sa značne mení v závislosti od účinnosti prípadného COMT-inhibítora, závažnosti ošetrovaného stavu a od cesty podania. Najvýhodnejšie sú orálne prostriedky.

Účinná dávka pre ľudí je približne 20 až 2000 mg za deň.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa ošetrovaným jedincom podávajú ako také alebo s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami a/alebo s farmaceuticky vhodnými neúčinnými prísadami. Do súboru takých prísad patria rozpúšťadlá, gélotvorné látky, emulgátory, stabilizátory, farbiva, konzervačné činidlá, mazadlá, klzné činidlá, plnidlá a iné pomocné činidlá široko používané ako excipienty a formulačné pomocné látky.

Zlúčeniny, používané podľa vynálezu, sa formulujú na dávkovacie formy známymi spôsobmi výroby farmaceutických prostriedkov. Dávkovacími formami sú napríklad tablety, kapsuly, granuly, čapíky, emulzie, suspenzie alebo roztoky. V závislosti od cesty podania a od galenickej formy je hmotnostná koncentrácia účinnej látky spravidla 1 až 100 %.

Voľba pomocných zložiek pracovníkom v odbore nerobí žiadne problémy. Je zrejmé, že napríklad vhodné rozpúšťadlá, gélotvorné zložky, disperziu vytvárajúce zložky a farbivá sa používajú známym spôsobom.

Príklady rozpracovania vynálezu

Testy

Vplyv nitecapone na obličkovú funkciu

Vplyv nitecapone (3-(3,4-dihydroxy-5-nitrofenyl)-metylén-2,4-pentándiónu) na obličkovú funkciu sa testuje na diabetických potkanoch (3 až 6 týždňov). Do chvostovej žily potkanov sa za účelom navodenia diabetes vstriečne streptozotocin (STZ). Pravidelne sa merí koncentrácia krvnej glukózy. Hyperglykémia u diabetických potkanov, ktorá sa má navodiť pri teste, je zjavná 12 hodín po vstriechnutí STZ a zostáva stabilná (16 až 25 mM glukózy) po celý čas pozorovania. Potkania, ktorým bol podaný STZ s koncentráciou glukózy v plazme menšou ako 16,5 mM pri 48 hodinách po injektovaní sa vyradia.

Vplyv nitecapone na mieru glomerulárnej filtrácie (GFR) je uvedený v tabuľke I. Potkania sa študujú pri použití bežnej skúšky prečisťovacej schopnosti obličiek pri použití inzulínu ako indikátoru GFR. Hodnoty sa uvádzajú pre kontrolné potkany podľa veku. Neošetrení diabetickí potkania vykazujú charakteristiky hyperfiltrácie, ktoré sa zrušia ošetrením nitecapone. GFR diabetických potkanov ošetrených nitecapone a kontrolných potkanov sa nelíši.

Tabuľka I

Vplyv denného ošetrovania nitecapone (30 mg/kg telesnej hmotnosti BID) na GFR potkanov s diabetes navodenou streptozotocinom (3 týždne)

	GFR ml/min
Diabetickí potkania bez nitecapone	2,25 ± 0,26*
Diabetickí potkania s nitecapone	1,28 ± 0,26
Nediabetickí potkania	1,59 ± 0,12

počet potkanov v skupine je 7 až 8

* Výrazná odlišnosť od ostatných dvoch skupín (ANOVA)

Vplyv denného ošetrovania nitecapone na exkréciu albumínu (AER) diabetických potkanov je uvedený v tabuľke II. Neošetrení diabetickí potkani majú zvýšenú hodnotu AER. Ošetrovanie nitecapone spôsobuje výrazné zníženie tejto diabetickej komplikácie. Takmer 50 % potkanov ošetrovaných nitecapone má veľmi nízku hodnotu AER (tzn. normálnu hodnotu).

Tabuľka II

Vplyv denného ošetrovania nitecapone (30 mg/kg telesnej hmotnosti BID) na exkréciu albumínu (AER) potkanov

	AER, mg/ml GFR
3 týždne bez nitecapone	6,18 ± 1,53
3 týždne s nitecapone	1,20 ± 1,39*
6 týždňov bez nitecapone	10,90 ± 2,33
6 týždňov s nitecapone	2,33 ± 2,91*

* Významne nižšia hodnota ako v prípade neošetrených potkanov

Okrem hore uvedených výsledkov sa vždy pozoruje, že črevový edém, ku ktorému u diabetických potkanov charakteristicky dochádza, sa nevyskytuje u potkanov ošetrovaných nitecapone.

Je tiež prekvapivo nízka potrebná dávka na dosiahnutie žiadúceho účinku. Túto skutočnosť dokladajú hodnoty

v tabuľke III. Nitecapone v napájacej vode (25 µg/ml vody, tzn. 9,7 mg/kg/deň) sa podáva potkanom Sprague Dawley s diabetes navodenou streptozotocinom počas 10 dní. Merí sa glomerulárna filtrácia 10. deň. Vzorky krvi sa odoberajú v deň 7. a 10. dopoludnie.

Tabuľka III

Vplyv denného ošetrovania nitecapone (9,7 mg/kg v napájacej vode) na GFR potkanov s diabetes navodenou streptozotocinom (10 dní)

Potkan číslo	Ošet- renie	Telesná hmotnosť g	Príjem vody ml/deň	GFR ml/min	NC v plazme ng/ml
84A	CON	281	140	3,36	-
84B	CON	276	140	2,34	-
84C	CON	276	140	3,31	-
85A	CON	272	180	3,55	-
85B	CON	256	180	3,87	-
		m 272 ± 4	m 156 ± 10	m 3,29 ± 0,30	
92A	NC	273	100	2,38	64
92B	NC	289	100	2,42	58
92C	NC	279	100	ND	65
93A	NC	256	110	2,38	43
93B	NC	269	110	2,87	29
93C	NC	265	110	2,44	70
		m 272 ± 4	m 105 ± 5	m 2,50 ± 0,10	m 55 ± 6

ND nestanovené
m stredná hodnota
± smerodajná odchýlka

Vplyv nitecapone na retinopatiu

Schopnosť nitecapone zoslabovať biochemické znaky spojené s diabetickou retinopatiou sa testujú v kultúre retinových pigmentových epitelových buniek ošípaných (RPE). Obsah proteínkinázy C (PKC) sa merí v bunkách vystavených normálnym (5 mM) alebo vysokým (20 alebo 50 mM) glukózovým koncentráciám v prítomnosti a v neprítomnosti nitecapone. Pri testovaných koncentráciách (10 až 40 μ M) nitecapone ruší glukózou navodzovaný vzrast obsahu PKC v RPE bunkách. To naznačuje, že nitecapone má antiretinopatické pôsobenie.

Priemyslová využiteľnosť

Použitie inhibítorov katechol-O-metyltransferázy alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva pre prevenciu diabetických vaskulárnych dysfunkcií, najmä nefropatie, retinopatie a neuropatie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie inhibítorov COMT alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva pre prevenciu diabetických vaskulárnych dysfunkcií.

2. Použitie podľa nároku 1 na výrobu liečiva pre prevenciu mikroangiopatie.

3. Použitie podľa nároku 2 na výrobu liečiva pre prevenciu nefropatie a/alebo retinopatie.

4. Použitie podľa nároku 3 na výrobu liečiva pre prevenciu súvisiacej so znížením albuminúrie.

5. Použitie podľa nároku 1 až 4 inhibítora COMT, ktorým je 3-(3,4-dihydroxy-5-nitrofenyl)metylén-2,4-pentándión.

6. Použitie inhibítorov COMT alebo ich farmaceuticky vhodných solí alebo esterov na výrobu liečiva pre prevenciu neuropatie.

7. Použitie podľa nároku 6 inhibítora COMT, ktorým je 3-(3,4-dihydroxy-5-nitrofenyl)metylén-2,4-pentándión.