

P03 02 75 2

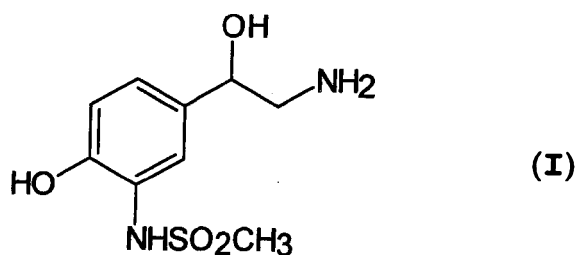
KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

tartalmazó gyógyszerkészítmény és

**2-Amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanolt alkalmazása
vizeletinkontinencia kezelésére**

A találmány szerint az inkontinencia, elsősorban stressz inkontinencia kezelésére



képletű 2-amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanolt, két optikai izomerjének egyikét és/vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóját alkalmazzák.

A találmány tárgyát képezik a vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények, amelyek a beadási formától függően orálisan, parenterálisan, rektálisan vagy vaginálisan adhatók be.

FK

P 03 02 752

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 11.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

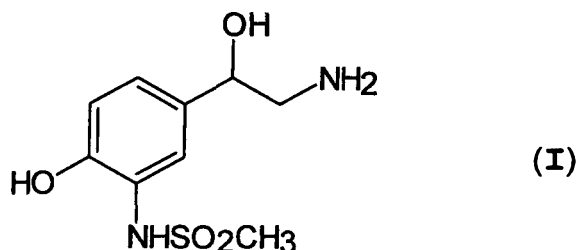
77.187/BE
77.187/BE

tartalmazó gyógyszerkészítmény és

2-Amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanolt alkalmazása**vizeletinkontinencia kezelésére****KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány 2-amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanolt tartalmazó gyógyszerkészítményekre, a két optikai izomer egyikére és/vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóira vonatkozik, különösen vizeletinkontinencia kezelésére való alkalmazásukra.

A találmány szerinti vegyület szerkezete a következő:



Inkontinencia alatt a vizelet akaratlan kieresztését, vagyis a hólyag gyengeségét értjük. A vizeletinkontinencia különböző megnyilvánulásai a kényszerű inkontinencia, a reflex (önkéntelen) inkontinencia, a túlfolyásos inkontinencia és a stressz inkontinencia. A vizeletinkontinencia legáltalánosabb formája a stressz inkontinencia. Ez az asszonyokat érinti, főképpen egy többé vagy kevésbé nehéz gyerek születés után. Ennek oka, hogy a terhesség és a szülés könnyen a medencefenék meggyöngyüléséhez vezet. Az inkontinencia egyéb okai például a medencefenék idegeinek a károsodása, a veleszületett rövid húgycső, vagy a záróizom károsodása.

A WO 96/32939 számú szabadalmi irat szerint előnyös az α -1L-agonisták alkalmazása vizeletinkontinencia kezelésében, mivel ezek szelektíven hatnak a hólyag adrenoreceptoraira, és így dön-

tő hatást gyakorolnak a húgycső tónusára, anélkül, hogy jelentékenyen befolyásolnák a szív keringési rendszerét.

Az EP 0 538 469 számú szabadalmi irat ismerteti a 2-amino-1-(2-fluor-5-metánszulfonamido-fenil)-etanolt és ennek alkalmazását vizeletinkontinencia kezelésére.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyület kiűnő agonista hatást gyakorol az α -1L-receptorokra. Az anyag igen szelektíven hat a hólyagra, és gátolja a vizelési kényszert.

A cél tehát kifejleszteni egy olyan gyógyszert, amellyel a vizeletinkontinencia szabályozott módon kezelhető.

Egy további cél olyan gyógyszerek kifejlesztése, amelyek szelektíven hatnak a hólyag összehúzóási mechanizmusára, anélkül, hogy lényegesen érintenének más szerveket, így például a perifériás véredényeket.

Egy másik cél olyan gyógyszer kifejlesztése vizeletinkontinencia, elsősorban stressz vizeletinkontinencia kezelésére, amely viszonylag hosszantartó hatással rendelkezik.

Egy következő cél eljárás kidolgozása vizeletinkontinencia, elsősorban stressz vizeletinkontinencia kezelésére.

Előnyösen orálisan beadható gyógyszert kell kifejleszteni.

Egy további cél kevés mellékhatással bíró, nem-toxikus gyógyszer kifejlesztése.

A találmány globális célja ezért olyan hatóanyagot találni, amely a fent leírt profilokkal rendelkezik, és ebből megfelelő gyógyszert kifejleszteni.

A találmány szerinti vegyület racemátja ismert az 1960-as

évek óta.

A racemát ismertette van például az USP 3,341,584 vagy a GB 993,584 számú szabadalmi iratokban. Ezek a közlemények megemlítik, hogy a racemátnak stimuláló hatása van az α - és/vagy β -receptorokra. A Journal of Medicinal Chemistry, 10, 467 (1967) közleménye α -adrenerg hatást ismertet.

A vegyület enantiomeresen tiszta formái, vagyis az R- vagy S-forma, nem ismeretesek mint gyógyszerészeti anyagok. Ugyancsak nem ismeretes a vegyület alkalmazása mint racemát vagy enantiomertiszta forma, vagyis R- vagy S-forma vizeletinkontinencia, elsősorban stress vizeletinkontinencia kezelésére szolgáló gyógyszerkészítményben.

A vegyület gyógyszerkészítményben racemát formájában vagy mint a tiszta enantiomerek egyike alkalmazható.

Az anyag alkalmazható mint szabad bázis és mint savaddíciós só. Ilyen sók például a szerves savak, így a sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav sói, vagy a szerves savak, így az ecetsav, citromsav, borkősav, almasav, borostyánkősav, fumársav, p-toluolszulfonsav, benzolszulfonsav, metánszulfonsav, tejsav, aszkorbinsav és más savak sói.

Előnyösen alkalmazható a sósavas só.

A találmány szerinti vegyület mint gyógyszerhatóanyag beadható orális úton, inhalálással, intranazálisan, intravénásan, szubkután, intramuszkulárisan, bőrön át, vaginálisan vagy mint kúp. Előnyös az orális beadás.

A vegyület beadható önmagában vagy más megfelelő hatóanyagokkal együtt.

Ahhoz, hogy megállapítsuk a hatóanyag optimális dózisát vizeletinkontinenciához, különböző paramétereket kell tekintetbe venni, így a beteg korát és testtömegét, és a betegség természetét és stádiumát.

Az előnyös dózis emberek részére 0,001 mg és 1 g között van naponta, előnyösen 0,001 mg és 500 mg között, még előnyösebben 0,01 mg és 100 mg között, és a legelőnyösebben 0,01 mg és 10 mg között.

Egyes esetekben kisebb mennyiség is elegendő lehet, míg más esetekben nagyobb összes mennyiségre lehet szükség.

A teljes napi dózis bevehető egyszerre vagy több adagban, a kezelési formától függően. A kezelési forma előírhat egy- vagy többnapos szüneteket is a gyógyszer dózisa között.

A találmány szerinti hatóanyag orálisan beadható különböző készítményekben, például mint szilárd anyag, folyékony alakban, mint por, tabletták formájában, mint bevonattal ellátott tabletta, cukorral bevont tabletta, mint orális, széteső tabletta, mint nyelvalatti tabletta, kapszulában, granulált formában, mint szuszpenzió oldat, emulzió, elixír vagy szirup, cseppek formájában vagy más alakokban.

A kapszulák előállíthatók egy fent említett fajta porból vagy más porokból kiindulva, amelyeket kapszulába, előnyösen zselatinkapszulába töltünk. Lehetséges a technika állásából ismert kenőanyagokat bevinni egy kapszulába, vagy ezeket arra használni, hogy a kapszula két felét lezárjuk. A kapszula oldódási sebessége növelhető dezintegráló vagy szolubilizáló anyagok, így például karboxi-metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz-

-kalcium, kis mértékben szubsztituált (hidroxi-propil)-cellulóz, kalcium-karbonát, nátrium-karbonát, nátrium-(karboxi-)metil-keményítő, crospovidone, croscarmellose-nátrium és más anyagok hozzáadásával. A hatóanyag a kapszulában nemcsak mint szilárd anyag lehet jelen, hanem oldatban vagy szuszpenzióban is, például növényi olajban, polietilénglikolban vagy glicerinben, felületaktív anyagokat alkalmazva, stb.

A tablettákat (beleértve a vaginális tablettákat) úgy állítjuk elő, hogy a porított keveréket feldolgozzuk, granulátumokat képezve, ha szükséges, egyéb anyagokkal keverjük és ezután préseljük. A tabletták tartalmazhatnak különböző kötőanyagokat, például keményítőket, laktózt, szacharózt, glükózt, nátrium-kloridot; karbamidot, oldódó vagy injektálható tablettákhoz, amilózt, a fent leírt különböző típusú cellulózokat, stb. Glicerin vagy keményítő adható a tablettákhoz például mint nedvesség visszatartó anyag.

Dezintegráló anyagokként alkalmazható például keményítő, alginsav, kalcium-alginát, pektinsav, porított agar-agar, formaldehid, zselatin, kalcium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, magnézium-peroxid és amilóz.

Szétesést gátló vagy oldódást késleltető anyagokként alkalmazhatók a szacharóz, sztearin, szilárd paraffin (előnyösen 50-52°C olvadásponttal), kakaóvaj és hidrogénezett zsírok.

A felszívódást gyorsító megfelelő anyagok többek között a kvaterner ammóniumvegyületek, a nátrium-lauril-szulfát és a szaponinok.

Dietil-éter alkalmazható például mint kötőanyag-elosztó, és

cetilalkohol, glicerín-monosztearát, keményítő, laktóz nedvesítőszerek (például Aerosol OT, Pluronicok, Tweenek) stb. alkalmazhatók mint hidrofíllá tevő anyagok, vagy a lebomlást gyorsító szerek.

Továbbá, általában a következők vehetők tekintetbe mint tabletta-gyártási kötőanyagok: Aerosil, Aerosol OT, etil-cellulóz, Amberlite gyanta, XE-88, Amijel, Amisterol, amilóz, Avicel mikrokristályos cellulóz, bentonit, kalcium-szulfát, Carbowax 4000 és 6000, karragenin, ricinusviasz, cellulóz, mikrokristályos cellulóz, dextrán, dextrin, alapanyag gyógyszerészeti tablettákhoz, kaolin, porlasztva szárított laktóz (USP), laktozil, magnézium-sztearát, mannit, mannit granulált (N.F.), metil-cellulóz, Miglyol 812 semleges olaj, tejpor, laktóz, nal-tab, Nepol-amilóz, Pöfizer kristályos szorbit, plasdone, polietilén-glikolok, poli(vinil-pirrolidon), Préciról, (hidrogénezett) borjú-takarmányolaj, alapanyag olvadó tablettákhoz, szilikonok, stabiline, Sta-rx 1500, Syloid, Waldhof tabletta-alapanyag, Tablettol, talkum-cetilátum és -sztearátum, Tegofémszappanok, dextróz és tilóz. Igen előnyös a K-tabletta-adjuváns (M25), és megfelel a következő gyógyszerkönyvek követelményeinek is: DAB, Ph, Eur, BP és NF.

Más kötőanyagok a technika állásából szintén használhatók.

A tabletták közvetlen préseléssel előállíthatók.

Készíthetők orális beadásra alkalmas más készítmények is, így szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok, elixírek, stb. kívánt esetben a vegyület mikrokapszulába tölthető.

Port készíthetünk például úgy, hogy a hatóanyag szemcséit őrléssel a megfelelő méretűre csökkentjük.

Hígított porokat készíthetünk úgy, hogy a porított anyagot egy nem-toxikus hordozóval, így laktózzal finomra őröljük, és így port készítünk. Erre a célra alkalmas más hordozóanyagok egyéb szénhidrátok, így a keményítő vagy mannit. Kívánt esetben ezek a porok tartalmazhatnak ízesítőket, konzerválószeret, diszpergáló anyagokat, színezékeket és más gyógyszerészeti kötőanyagokat.

A vegyület beadható parenterálisan feloldva, emulgeálva vagy szuszpendálva azt egy folyadékban, és szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás úton injekcióban beadva. Megfelelő oldószerrek például a víz vagy az olajos közegek.

Kúpok elkészítéséhez a vegyületet alacsony olvadáspontú és vízzeloldható, vagy vízben oldhatatlan anyagokkal, így polietilén-glikollal, kakaóvajjal, nagyobb molekulájú észterekkel (például mirisztil-palmitáttal) vagy keverékeikkel elegyítjük.

Példák

1. Metabolizmus

A metabolizmus megállapítására a CYP2D6 enzimet hagyjuk hatni a találmány szerinti: 1 vegyület hidrokloridjára. 30 perc után ellenőrzést végzünk annak meghatározására, hogy az enzim mennyire bontotta le a vegyületet. Összehasonlító vegyületként az (-)-R-2-amino-1-(2-fluor-5-metánszulfonamido-fenil)-etanolt 2 használtuk.

Vegyület	Szubsztrátum % lebontva a CYP2D6 enzim-mel végzett 3 perces inkubáció után
<u>1</u>	1,4
<u>2</u>	2,1

2. Hatékonyság és szelektivitás

A találmány szerinti vegyület hatékonyságát és szelektivitását a következőképpen határozzuk meg, ugyanazokat az anyagokat használva, mint az 1. pontban.

Vegyület	Aktivitás kutyában	Aktivitás humán húgycsőre	Szelektivitás
<u>1</u>	103	120	53
<u>2</u>	79	48	40

A maximális kontrakció kutyában és az aktivitás humán húgycsőre, a kontrakció százalékos értékei noradrenalinval összehasonlítva.

A szelektivitás kutyában az a különbség, amit a kutya femorális artériájának százalékos kontrakciójából 10^{-5} M-nál, és a kutya nyaki verőérének százalékos kontrakciójából 10^{-5} M-nál kapunk.

3. Gyógyszerkészítmények

A példa: Tabletták

2-Amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanol	1 mg
Laktóz	105 mg
Mikrokristályos cellulóz	30 mg
Kukoricakeményítő	30 mg
Povidon	5 mg
Nátrium-(karboxi-metil)-keményítő	5 mg
Kaloid szilícium-dioxid	3 mg
Magnézium-sztearát	1 mg
Összesen	180 mg

Elkészítés: a hatóanyagot összekeverjük a kötőanyagok egy részével, és a szokásos módon granuláljuk. A granulátumot megszítáljuk, egyesítjük a maradék kötőanyagokkal, és 180 mg tömegű tablettákká réseljük.

B példa: Ampullák

2-Amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanol	1,0 mg
Nátrium-klorid	18,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	2,0 ml-hez

Elkészítés: a hatóanyagot és a nátrium-kloridot feloldjuk az injekciós célra szolgáló vízben, és aszeptikus körülmények között üvegampullákba töltjük.

C példa: kapszulák

2-Amino-1-(4-hidroxi-3-metánszulfonamido-fenil)-etanol	1 mg
Laktóz	178 mg
Magnézium-sztearát	1 mg
Összesen	180 mg

Elkészítés: a hatóanyagot összekeverjük a kötőanyagokkal, és kapszulákba töltjük, ahogy a technika állásából ismeretes.

A racém vegyület előállítás:

A racém vegyület a GB 993,584 vagy az US 3,341,584 számú szabadalmi iratokban ismertetett eljárások szerint állítható elő.

Az enantiomerestiszta formák előállítása

A találmány szerinti vegyület tiszta enantiomereit előállíthatjuk például úgy, hogy ezeket diasztereomer sókká alakítjuk, például borkősavval vagy más fent említett savval, majd a két diasztereomer sót egymástól kristályosítással elválasztjuk, és a tiszta enantiomert mint szabad bázist felszabadítjuk, erős

amino-bázis vagy alkáli-hidroxid hozzáadásával.

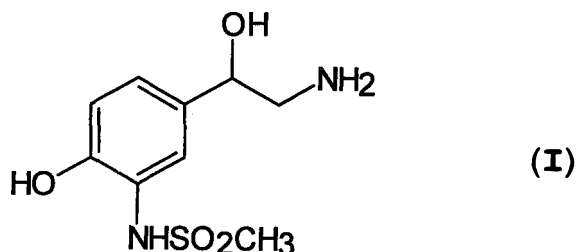
Egy másik mód a tiszta enantiomerek előállítására az, hogy a racemátot nagynyomású folyadékkromatográfiával tisztítjuk, királis oszlopot alkalmazva.

Még egy más mód az, hogy a racém keveréket a diasztereomerekké alakítjuk, például a fent ismertetett diasztereomer sókká, a két különböző diasztereomert, illetve diasztereomer sót szétválasztjuk, és azután a tiszta enantiomert újra felszabadítjuk.

Valamennyi szétválasztási eljárás önmagában jól ismert a szakterületen.

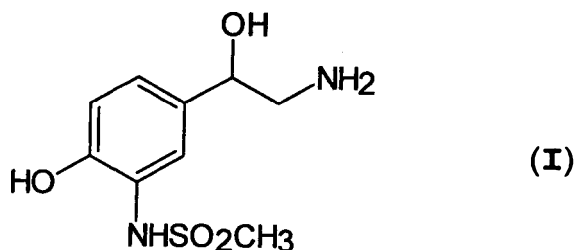
Szabadalmi igénypontok

1. Az



képletű gyógyszerészeti hatóanyag R-enantiomere vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sója gyógyszer előállítására.

2. Az



képletű gyógyszerészeti hatóanyag S-enantiomere vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sója gyógyszer előállítására.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti gyógyszerészeti hatóanyag, amelynek gyógyszerészetiileg elfogadható sója a hidroklorid.

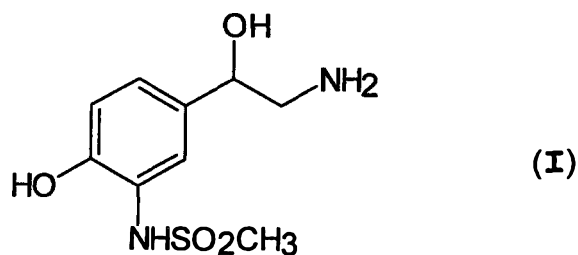
4. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagot tartalmaz.

5. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti hatóanyagot tartalmaz napi 0,001 mg és 1 g közötti, előnyösen napi 0,001 mg és 500 mg közötti, előnyösebben napi 0,01 mg és 100 mg közötti és legelőnyösebben napi 0,01 mg és 10 mg közötti mennyiségben.

6. A 4. vagy 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény

tabletta vagy kapszula formájában.

7. Az



képletű gyógyszerészeti hatóanyag R-enantiomerének, S-enantiomerének, racemátjának vagy ezek bármelyike gyógyszerészetileg elfogadható sójának, előnyösen a hidrokloridjának vagy egy ilyen gyógyszerészeti hatóanyagot tartalmazó gyógyszerészeti kompozíciónak az alkalmazása vizeletinkontinencia, különösen stressz vizeletinkonzinencia kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

8. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszerészeti hatóanyag csak az R-enantiomer vagy annak egy gyógyszerészetileg gyógyszerészetileg elfogadható sója, de az S-formától eltérő.

9. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszerészeti hatóanyag csak az S-enantiomer vagy annak egy gyógyszerészetileg gyógyszerészetileg elfogadható sója, de az R-formától eltérő.

10. A 7. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszerészeti hatóanyag a racemát vagy egy gyógyszerészetileg elfogadható sója.

11. A 7-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amelyben gyógyszerkészítmény az illető gyógyszerészeti hatóanyagot napi 0,001 mg és 1 g közötti, előnyösen napi 0,001 mg és 500 mg közötti, előnyösebben napi 0,01 mg és 100 mg közötti és leg-

előnyösebben napi 0,01 mg és 10 mg közötti mennyiségben tartalmazza.

12. A 7-11. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amelyben gyógyszerészeti hatóanyag vagy a gyógyszerkészítmény orális beadásra szolgál.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a gyógyszerészeti hatóanyag vagy a gyógyszerkészítmény tabletta vagy kapszula formájában való beadásra szolgál.

14. A 7-10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amelyben gyógyszerészeti hatóanyag vagy a gyógyszerkészítmény transzdermális, parenterális, rektális vagy vaginális beadásra szolgál.

A meghatalmazott:

Beliczay László

szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

rajz nélkül
2003. 09. 17.
R