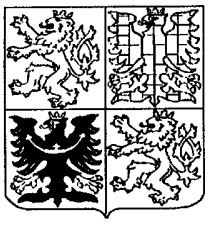
ČESKÁ REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 15.06.95

(32) 17.06.94

(31) 94/4421324

(33) DE

(40) 17.01.96

(21) 1571-95

(13) A3

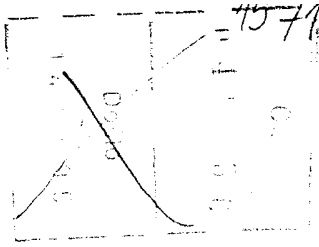
6(51) A 61 K 31/435
C 07 D 471/08
C 07 D 471/10

(71) KALI-CHEMIE PHARMA GmbH, Hannover, DE;

(72) Ziegler Dieter, Hemmingen, DE;
Brücknér Reinhard, Hannover, DE;
Schön Uwe, Burgdorf, DE;

## (54) Použití N-isobutyl-N' -isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7 -diazabicyklo[3,3,1]nonanu a způsob přípravy farmaceutického prostředku, který ho obsahuje

(57) Použití N-isobutyl-N'-isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyklo|3,3,1|nonanu a jeho fysiologicky vhodných adičních solí s kyselinou pro výrobu farmaceutického prostředku k ošetřování superventrikulárních arytmií.



# Použití N-isobutyl-N´-isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu a způsob přípravy farmaceutického prostředku, který ho obsahuje

## Oblast techniky

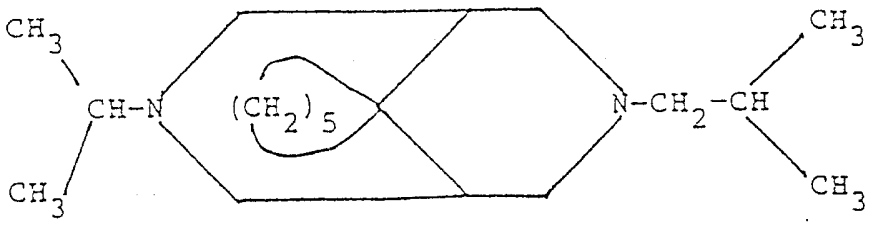
Vynález se týká použití N-isobutyl-N´-isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu (bertosamilu) a jeho fysiologicky vhodných adičních solí s kyselinou pro výrobu nového farmaceutického prostředku k ošetřování superventrikulárních arytmií.

## Dosavadní stav techniky

V evropském patentovém spise číslo O 103833 se popisují deriváty 9,9,N,N´-tetrasubstituovaného 3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu, které šetří spotřebu kyslíku srdcem, ovlivňují srdeční frekvenci a mají rytmizační působení na srdce. Pro velký výskyt nemocí srdce je snaha vyvinout nové farmaceutické prostředky k ošetřování poruch srdečního rytmu, které mají svůj původ v srdeční předsíni.

## Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití N-isobutyl-N´-isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu vzorce I



I

a jeho fysiologicky vhodných adičních solí s kyselinou pro výrobu farmaceutického prostředku k ošetřování superventrikulárních arytmií.

Jakožto fysiologicky vhodné adiční soli s kyselinou bertosamilu přicházejí v úvahu soli s anorganickými kyselinami, jako jsou například halogenovodíkové kyseliny, nebo s organickými kyselinami, jako jsou například nižší alifatické monokarboxylové nebo dikarboxylové kyseliny, například kyselina octová, fumarová nebo vinná nebo aromatické karboxylové kyseliny, například kyselina salicylová.

Podle vynálezu pro ošetřování supraventikulárních arytmií používané sloučeniny spadají do rozsahu v evropském patentovém spise číslo O 103833 popisovaných derivátů 9,9,N,N´-tetrasubstituovaného 3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu, které šetří spotřebu kyslíku srdcem, ovlivňují srdeční frekvenci a mají rytmizační působení na srdce. Takové sloučeniny se mohou připravovat způsobem, který je v patentovém spise popsán nebo analogickými způsoby.

Z uvedeného patentového spisu je známo, že sloučeniny vykazují antiarytmické působení s příznivým poměrem antiaritmických, případně refrakterní fázi srdce prodlužujících účinků k negativním inotropním vedlejším účinkům. Rytmické kontrakce srdečního svalu závisejí podstatně na schopnosti opětovného vzruchu (=refrakterní fázi) a trvání elektrického vzruchu (=depolarizace) tkáně srdečního svalu. Působení chemických látek na srdeční rytmus se zkouší měřením elektrofysiologického parametru například refrakterní fáze a trvání depolarizace (= doby akčního potenciálu). Refrakterní fáze srdce se stanovuje převážně proudy nesoucími draselné ionty přes buněčné membrány. Přitom mají úlohu zvláště přechodný výstup draslíku (=Ito) a zpožděný draslíkový výstup (Ik). Ito je rychle aktivizující proudění iontů směrem ven, časově závislé na inaktivujícím toku draslíkových iontů. Je repolarizujícím proudem v dřívější fázi a má proto fysiologický význam ve tkáních s dřívější repolarizací, například ve tkáních předsíně. Ik je pomalu aktivující tok draselných iontů směřující ven a je časově nezávslý. Je repolarizujícím proudem v pozdní fázi a má proto význam v tkáních s pozdní repolarizací, například v tkáních srdeční komory. Blokování těchto proudů vede k prodloužení refrakterní fáze a doby depolarizace, ve které je srdce necitlivé

na nežádoucí mimořádné vnější podněty. Farmakologicky aktivní látky mohou brzděním nebo blokováním těchto proudů způsobovat antiarytmické účinky.

Nyní se s překvapením zjistilo, že bertosamil a jeho adiční soli s kyselinou vykazují selektivní prodlužovací působení na refrakterní fázi a trvání depolarizace srdeční předsíně. Z výzkumu působení bertosamilu a jeho adičních solí s kyselinou na refrakterní fázi a depolarizaci izolovaných preparátů předsíně a komory srdečního svalu morčete se zjistilo, že oproti výrazně prodlužovacímu působení na předsíň nestojí žádné nebo jen nepartné zkracující působení na srdeční komoru. Výzkum působení bertosamilu a jeho adičních solí s kyselinou na výstupní proudy draslíku Ito a Ik potvrzují selektivitu ve prospěch blokády výstupního přechodného toku Ito.

Selektivní zpožďování schopnosti opětného vzruchu v srdeční předsíni, zjištěné u bertosamilu, to je obzvláště v srdeční předsíni výrazné antiarytmické působení, činí bertosamil vhodným pro ošetřování arytmií, které mají svůj původ v srdeční předsíni. Tím se nabízí dosud neočekávaná možnost ošetřování supraventrikulárních arytmií.

Selektivní antiarytmické působení bertosamilu a jeho adičních solí s kyselinou na srdeční předsíň a na přechodný výstupní draslíkový tok je možno doložit standardními farmakologickými testy in vitro.

Vynález blíže objasňují farmakologické zkoušky.

A. Měření působení látky na refrakterní fázi a na trvání akčního potenciálu.

Provádějí se zkoušky na izolované tkáni srdečního svalu z předsíně a z komory srdce morčete. Kousky tkáně se upevní do živného roztoku, kterým se probublávají perličky kyslíku a dvěma kovovými vzruchovými elektrodami se vzbuzují kontrakce kontinuálně elektrickými impulzy (2 Hz, trvání 0,5 ms). Kontrakce se zaznamenávají pisátkem.

Funkční refrakterní fáze je nejkratší interval mezi dvojitým elektrickým impulzem, který je zodpovědný za dvojitou kon-

trakci. Stanovuje se odděleně refrakterní fáze na tkáni předsíně komory variací intervalu mezi konstantním (hnacím) impulsem a přídavným testujícím impulzem. Pro zkoušku působení zkoušené látky se zkoušená látka přidá do živného roztoku a navzájem se porovnávají refrakterní fáze před přidáním a po přídání zkoušené látky.

K měření trvání akčního potenciálu se zavede vždy jedna mikroelektroda (ve formě jemné skleněné kapiláry naplněné 3 molárním roztokem chloridu draselného) do buňky tkáňového preparátu a registruje se elektrická aktivita při každé kontrakci (akční potenciál). Trvání akčních potenciálů, to znamená doba elektrického vzruchu (= depolarizace) se zjišťuje před přidáním a po přidání zkoušené látky do živného roztoku.

V následující tabulce I se uvádějí výsledky s bertosamilem o koncentraci 5 µmol/l.

Tabulka I

| Zkoušená látka, dávka | Působení | |
|---|---|---|
| bertosamil, 5 µmol/l | prodloužení funkční refrakterní fáze v ms | |
| seskvihydrogenfumarátová sůl | srdeční předsíň | srdeční komora |
| | + 33 | - 3 |
| bertosamil, 5 µmol/l | prodloužení doby akčního potenciálu v ms | |
| dihydrogenfumarátová sůl | srdeční předsíň | srdeční komora |
| | + 56 | - 9 |

B. Měření iontových proudů

Provádějí se zkoušky izolovaných buněk srdečního svalu morčat a krys způsobem upnutí v napnutého stavu. Měří se Ito buněk srdce krys a IK buněk srdce morčete. Srdce se promývá proteolytickými enzymy (kolagenasou) k rozvolnění vazné tkáně. Pak se tkáň mechanicky rozmělňuje, načež se dále od sebe dělí jednotlivé buňky v živném roztoku na třepací lázni. Následným ostředěním se získá suspenze buněk srdečního svalu. Při používaném způsobu napnutí mezi svorkami k měření membránových proudů se mikroelektro-

dou (ve formě skleněné kapiláry naplněné roztokem elektrolytu) spojují buňky se zesilovačem, který dodává membránové předpětí. Jestliže nyní teče iontový proud membránou (=otevření iontového kanálku proteinu) a posunuje membránové napětí, kompenzuje zesilovač tento posun protiproudem, to znamená , že je napětí tak zvaně pěvně sevřené. Naměřený protiproud odpovídá svým časovým průběhem fysiologickému iontovému proudu s obráceným znaménkem. Aktivace různých iontových proudů v buněčné membráně závisí charakteristicky na napětí a době. Proto je možné volbou vhodného napětí diferenciovat různé proudy. Tímto způsobem se zjišťuje vliv přidání zkoušené sloučeniny v množství 1 µmol/l na různé proudy. Výsledky dosažené s bertosamilem jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

| Zkoušená látka, dávka | Působení blokování iontových proudů v % předchozí hodnoty | |
|---|---|---|
| | Ito* | Ik** |
| bertosamil, 5 µmol/l seskvihydrogenfumarátová sůl | - 38 | - 13 |

* transitní ven směřující proud

** stejnosměrný ven směřující proud

Uvedené výsledky farmakologických zkoušek ukazují, že bertosamil a jeho farmaceuticky vhodné soli s kyselinou vykazuje antiarytmické působení selektivně na srdeční předsíň a je proto vhodný pro ošetřování supreventikulárních arytmií. Podávané dávky mohou být individuálně rozdílné a mění se v závislosti na ošetřovaném stavu a na dávkovací formě. Obecně se hodí pro podávání lidem a větším savcům farmaceutické formy obsahující účinnou látku v množství 50 až 150 mg na jednotlivou dávku.

Podle vynálezu může být účinná látka obsažena spolu s farmaceutickou pomocnou látkou a/nebo s nosičem v pevném nebo v kapalném farmaceutickém prostředku. Jako příklady pevných prostředků se uvádějí pro orální podání tablety, dražé, kapsle, prášky nebo granule nebo také čípky. Tyto farmaceutické prostředky mohou

obsahovat farmaceuticky obvyklé anorganické a/nebo organické nosiče, jako jsou například mastek, mléčný cukr nebo škroby vedle farmaceutických pomocných látek, jako jsou například kluzné prostředky nebo rozptylovací prostředky pro tablety. Kapalné farmaceutické prostředky jako roztoky, suspenze nebo emulze účinné látky mohou obsahovat obvyklá ředidla jako vodu, oleje a/nebo suspenzační prostředky jako polyethylenglykoly. Přídavně mohou obsahovat další pomocné látky, například konservační prostředky a prostředky upravující chuť.

Účinná látka se může mísit a zpracovávat s farmaceutickými pomocnými látkami a/nebo s nosiči o sobě známým způsobem. Pro výrobu pevných lékových forem se může účinná látka například mísit s pomocnou látkou a/nebo s nosičem o sobě známým způsobem a může se granulovat za mokra nebo za sucha. Granulát nebo prášek se může přímo plnit do kapslí nebo se může o sobě známým způsobem lisovat na jádra tablet. Tato jádra se mohou popřípadě o sobě známým způsobem zpracovávat na dražé.

Následující příklady blíže objasňují výrobu farmaceutických prostředků, nejsou však míněny jako jakékoliv omezení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Tablety

| Složky | Díly |
|---|---|
| seskvihydrogenfumarát bertosamilu | 100 |
| kukuřičný škrob | 100 |
| kukuřičný škrob (pro klih) | 20 |
| Precirol ato$^{R}$ (parciální glycerinpalmitátstearát) | 5 |
| Aerosil 200$^{R}$ (vysoce disperzní kyselina křemičitá) | 1 |
| mastek | 3 |
| celkem | 229 |

Výrobní předpis

Účinná látka se mísí se stejným množstvím kukuřičného škro-

bu v mísiči. Získaná směs se zvlčí klihem z kukuřičného škrobu v demineralizované vodě a granuluje se. Vlhký granulát se vede sítem o průměru ok 2 mm, suší se na lískách při teplotě 40 °C a nakonec se vede sítem o průměru ok 1 mm (stroj Frewitt). Po smíšení granulátu s Precirolem, mastkem a s vysoce disperzní kyselinou křemičitou se lisují tablety o hmotnosti 229 mg, takže každá tableta obsahuje 100 mg účinné látky.

Příklad 2

Kapsle

| Složky | Díly |
|---|---|
| seskvihydrogenfumarát bertosamilu | 100 |
| Avicel$^{R}$ (mikrokrystalická celulóza) | 80 |
| hydroxymethylpropylcelulóza | 20 |
| mastek | 4 |
| stearát hořečnatý | 1 |
| Aerosil 200$^{R}$ (vysoce disperzní kyselina křemičitá) | 6 |
| celkem | 211 |

Výrobní předpis

Účinná látka se mísí s mikrokrystalickou celulózou v mísiči. Získaná směs se zvlčí roztokem hydroxymethylpropylcelulózy v demineralizované vodě a granuluje se. Vlhký granulát se vede sítem o průměru ok 1,6 mm (stroj Frewitt), suší se na lískách při teplotě 40 °C a nakonec se vede sítem o průměru ok 1 mm (stroj Frewitt). Po smíšení granulátu s mastkem, stearátem hořečnatým a s vysoce disperzní kyselinou křemičitou (Aerosil 200$^{R}$ společnosti Degussa) se směs vždy v množství 211 mg na automatickém kapslovacím stroji plní do tvrdých želatinových kapslí velikosti 1, takže každá kapsle obsahuje 100 mg účinné látky.

Průmyslová využitelnost

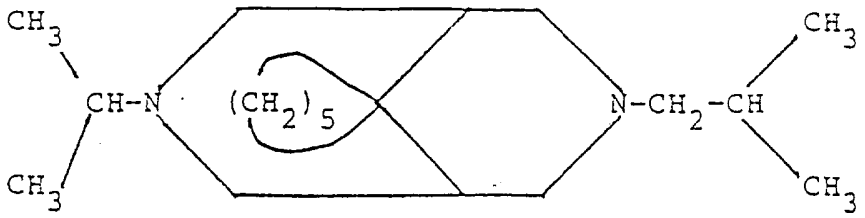
Použití N-isobutyl-N´-isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu a jeho fysiologicky vhodných adičních solí s kyselinou pro výrobu farmaceutického prostředku k ošetřování superventrikulárních arytmií.

1571-95



# P A T E N T O V É  N Á R O K Y

1. Použití N-isobutyl-N´-isopropyl-9,9-pentamethylen-3,7-diazabicyklo[3,3,1]nonanu vzorce I



I

a jeho fysiologicky vhodných adičních solí s kyselinou pro výrobu farmaceutického prostředku k ošetřování superventrikulárních arytmií.

2. Způsob přípravy farmaceutického prostředku k ošetřování superventrikulárních arytmií, v y z n a č u j í c í  s e t í m, že se sloučenina podle nároku 1 vzorce I nebo její fysiologicky vhodná sůl s kyselinou zpracovává s farmaceuticky vhodnými pomocnými látkami na lékovou formu.

