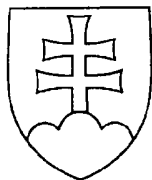


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 260

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D451/10
A61K 31/46

- (21) Číslo prihlášky: **112-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **31. 7. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 4. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **195 28 145.4**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 8. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 7. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **07/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **21. 3. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP96/03364**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/05136**

(73) Majiteľ: **Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

(72) Pôvodca: **Banholzer Rolf, Stuttgart, DE;**
Reichl Richard, Gau-Algesheim, DE;
Disse Bernd, Mainz, DE;
Speck Georg, Ingelheim am Rhein, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok s obsahom solí (endo,syn)-(-)-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktánu a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Na základe neočakávateľne silného a dlhodobého účinku sú soli L-(-)-enantioméru (endo,syn)-(-)-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo-[3,2,1]oktánu vhodné ako účinné látky na liečivá podávané v terapii dýchacieho ústrojenstva inhaláciou.

SK 283260 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutického prostriedku s obsahom solí (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]-oktánu ako bronchospazmolytika, podávaného inhaláciou, so silným a najmä dlhotrvajúcim účinkom, a ďalej sa týka použitia uvedených solí na výrobu farmaceutických prípravkov proti astme.

Doterajší stav techniky

Racemát uvedenej zlúčeniny (vo forme bromidu) je na trhu s názvom bromid ipratrópia (Ipratropium bromide) ako účinná látka anticholinergických liečiv.

Neočakateľne sa teraz zistilo, že účinnosti racemátu, ľavotočivého a pravotočivého enantioméru sú významne rozdielne a majú charakteristické rysy, ktorými sa odlišujú od normy. Eutomér (to znamená enantiomér, ktorý má vyžadovanú alebo hľadanú účinnosť) je *L*-(-)-enantiomérová forma uvedenej zlúčeniny. Receptorové väzbové štúdiá na CHO-HM receptoroch ukázali, že *L*-(-)-enantiomér má približne dvakrát vyššiu afinitu ako racemát. Uvedený pomer účinností je v súlade s výsledkami pozorovaní, ktoré sa často vykonávajú na porovnanie vplyvov enantiomérov a racemátov.

V patentovom spise DE-A 4 140 861 sa opisujú nové enantioméry alkaloidov kyseliny tropovej a spôsob získavania týchto zlúčenín prostredníctvom kvapalinovej chromatografie na chirálnych polysacharidových fázach s čisto organickými alebo vodnými eluentmi, s použitím aniónového modifikátora.

V Journal of Chromatography, Bd. 591, 1992, strany 55-63 je opísaná stereoselektívna separácia nabitých enantiomérov na CHIRAL-AGP, ktorá je riadená zmenou pH a prídavkom nabitých a nenabitých aditív do mobilnej fázy.

Americký patent US 3,505,337 sa zaoberá *N*-substituovanými soľami noratópia a spôsobom ich prípravy, pričom sú tieto zlúčeniny užitočné pri inhibícii sekrécie žalúdočných kyselín, s malým inhibičným účinkom na sekréciu žalúdočných štiav a ďalej ako spazmolytika.

Vo WO94/13262 sa opisujú stabilné farmaceutické roztokové formulácie, vhodné na podanie vo forme aerosólu.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka farmaceutického prostriedku na inhaláciu s predĺženým účinkom, podstatou ktorého je, že obsahuje soli (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]-oktánu, obsahujúce ako anión bromid, chlorid alebo acetát, s enantiomérnou čistotou 90 až 100 %, voliteľne spolu s bežnými excipientmi a/alebo nosičmi, a/alebo ďalšími účinnými látkami.

Ďalšími účinnými látkami môžu byť β_2 -mimetiká, steroidy alebo antialergické látky.

Výhodné je, ak použité β_2 -mimetikum je Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalín, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalín, Toluobuterol, 1-(2-fluór-4-hydroxyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butyldamino]etanol, erytro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-izopropylaminobutyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ón, 1-(4-amino-3-chlór-5-trifluórmetylfenyl)-2-(*terc*-butylamino)etanol, 1-(4-etoxykarbonyl-amino-3-kyano-5-fluór-fenyl)-2-(*terc*-butylamino)etanol, použitý steroid je budezonid, beklometazon, (alebo 17,21-dipropionát), dexametazón-21-izonikotinát, flunizolid a uvedená antialergická lát-

ka sa vyberie z kromoglykolátu disodného, nedokromilu a epinastínu.

Farmaceutický prostriedok na inhaláciu s predĺženým účinkom podľa vynálezu výhodne obsahuje ako soľ (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]-oktánbromid.

Podstatou vynálezu je tiež použitie solí (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]-oktánu, obsahujúcich ako anión bromid, chlorid alebo acetát, s enantiomérnou čistotou 90 až 100 % voliteľne spolu s konvenčnými excipientmi a/alebo nosičmi, a/alebo ďalšími účinnými látkami na prípravu farmaceutického prípravku na inhaláciu s predĺženou dobou účinku podľa vynálezu, na liečbu chorôb dýchacieho ústrojenstva.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu sa výhodne používa na liečbu chronickej obštrukčnej bronchitídy, bronchospazmu alebo astmy.

Neočakávaným v tomto prípade však bolo, že pri porovnaní eutoméru s racemátom v hmotnostnom pomere 1 : 2, eutomér pri podávaní inhaláciou psovi (pod anestézou) má nielen vyššiu účinnosť, ale tiež podstatne dlhšie trvajúci účinok.

Na obr. 1 je znázornený graf závislosti % inhibície bronchospazmu od doby účinku. Prerušovaná čiara (krivka B) predstavuje priebeh po podaní (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]-oktánu a plnou čiarou (krivka A) je znázornený priebeh závislosti po podaní racemátu; zlúčeniny sa použili vo forme hydrobromidov. Podalo sa 5 μ g čistého *L*-(-)-enantioméru a adekvátne 10 μ g racemátu. Pokus sa vykonal s piatimi pokusnými zvieratami s použitím *L*-enantioméru (BIH 150 BR), racemát sa podával siedmim pokusným zvieratám.

Obr. 1 poukazuje na to, že inhibícia acetylcholínom vyvolaného bronchospazmu u psa podávaním aerosólu bromidu ipratrópia (krivka A) dosiahla najvyššiu hodnotu okolo 55 % po približne 10 minútach a poklesla späť na pôvodnú hodnotu po 60 minútach. Rovnaké množstvo eutoméru (krivka B), obsiahnuté v uvedenom množstve racemátu dosiahlo 60 % inhibíciu po 10 minútach a za 180 minút nepokleslo späť na východiskovú hodnotu.

Zmerané polčasy ukázali, že eutomér BIH 150 BR zachováva svoju účinnosť dlhšie a účinok pretrváva približne štvornásobne dlhšie.

Uvedený eutomér, v podstate v čistej forme, sa získal z racemátu pomocou vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie, použitej spoločne s rekryštalizáciou. Výraz „eutomér“ na potreby tohto vynálezu zahŕňa tiež vysoko koncentrované produkty (približne viac ako 90 %-né), s výhodou obsahujúce viac ako 95 % a najmä viac ako 97 % *L*-(-)-enantioméru. Anión zodpovedá aniónu východiskovej zlúčeniny. Ak sa vyžaduje, môže sa vykonať jeho výmena.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obr. 1 je znázornený graf závislosti % inhibície bronchospazmu od doby účinku.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady sa uvádzajú s cieľom ozrejmiť prípravu *L*-(-)- a *D*-(-)- enantioméru:

128 g bromidu ipratrópia sa delilo vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou na kolóne Chiralcel OD (250 x 20 mm) s mobilnou fázou, zloženou zo 600 dielov hexánu, 250 dielov metanolu, 150 dielov etanolu a 1 dielu nasýteného roztoku NaBr (všetko sú objemové diely, prietoková rýchlosť 6 ml.min⁻¹, vlnová dĺžka detektora 254 nm;

citlivosť 0,5 AUFS roztok obsahujúci 1 g bromidu ipratrópia v 5 ml etanolu + 5 ml mobilnej fázy + 2,5 ml koncentrovanej kyseliny octovej).

Opakovaním chromatografického postupu a rekryštalizácie z etanolu sa získali uvedený *L*-(-)-enantiomér vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia (za súčasného rozkladu) 239 až 240 °C, špecifická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = -24,06^\circ$ ($c = 1,018$ vo vode), enantiomérna čistota 97,4 % (HPLC) a *D*-(+)-enantiomér, tiež vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia (za súčasného rozkladu) 238 až 239 °C, špecifická otáčavosť $[\alpha]_D^{20} = +24,26^\circ$ ($c = 1,018$ vo vode), enantiomérna čistota 98,9 % (HPLC). Prvková analýza a spektrá preukázali prítomnosť týchto zlúčenín.

Hoci je uvedený *L*-(-)-eutomér vo forme rôznych solí v skutočnosti anticholinergickou látkou, je vhodný aj na inhaláciu liečbu chronických obštrukčných bronchitíd a astmy, pričom sú vedľajšie účinky vylúčené.

Účinná látka sa na použitie spracúva so známymi pomocnými látkami a/alebo nosičmi do formy bežných galenických prípravkov - liekových foriem, napríklad do formy roztokov na inhaláciu, suspenzií v skvapalnených plynných nosičoch, prípravkov obsahujúcich lipozómy alebo prolipozómy, práškov na inhaláciu (voliteľne do foriem kapsúl) na použitie v bežných inhalátoroch.

Príklady formulácií (množstvá sú udávané v hmotnostných percentách):

1. Dávkované aerosóly

Účinná látka podľa tohto vynálezu	0,005
Trioleát sorbitanu	0,1
Monofluórchlórmetán a difluórchlórmetán, 2 : 3	do 100

Suspenziou sa naplnili bežné aerosólové obaly s dávkovacím ventilom. Pri každom uvedení do činnosti sa vždy uvoľní napríklad 50 µl suspenzie. Ak sa vyžaduje, môže byť účinná látka prítomná vo vyšších koncentráciách (napríklad 0,02 % (hmotnostné)).

Miesto chlórovaných propellantových plynov sa môžu použiť tiež alternatívne plyny, ako je TG 134a (1,1,1,2-tetrafluórétán) a/alebo TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluórpropán).

2. Prášky na inhaláciu

Mikronizovaná prášková účinná látka (s veľkosťou častíc 0,5 až 7 µm) sa zmieša s mikronizovanou laktózou a balila sa do tvrdých želatínových kapsúl, voliteľne s ďalšími prídavkami. Do jednej kapsuly sa balilo napríklad 0,01 mg účinnej látky a 5 mg laktózy. Prášok možno inhalovať s použitím bežných inhalátorov, napríklad takými, aké uvádza DE-A 3 345 772.

3. Roztoky na inhaláciu

Môžu sa použiť aj vodné roztoky účinnej látky. Aerosól sa potom pripraví napríklad zariadením podľa WO91/14 468. V jednej sprejovanej dávke sa môže napríklad podať 0,005 mg účinnej látky.

Účinná látka, ktorú možno výhodne použiť podľa tohto vynálezu, možno výhodne použiť aj v spojení s ďalšími látkami, účinnými v terapii dýchacieho ústrojenstva. Možno uviesť najmä β_2 -mimetiká; naposledy uvedené sa použijú v kombinácii s 50 až 100 % dávky na individuálne použitie.

Možno uviesť nasledujúce:

Bambuterol,
Bitolterol,
Carbuterol,
Clenbuterol,

Fenoterol,
Formoterol,
Hexoprenalín,
Ibuterol,
Pirbuterol,
Procaterol,
Reproterol,
Salbutamol,
Salmeterol,
Sulfonterol,
Terbutalín,
Toluobuterol,
1-(2-fluór-4-hydroxyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol,
erytro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-izopropylaminobutyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ón,
1-(4-amino-3-chlór-5-trifluórmetylfenyl)-2-*terc*-butylamino)etanol,
1-(4-etoxykarbonylamino-3-kyano-5-fluórphenyl)-2-(*terc*-butylamino)etanol.

V kombinácii možno ako prídavné látky použiť tiež inhalovateľné steroidy, ako je budezonid (Budesonide), beklametazón (Beclamethasone) (alebo 17,21-dipropionát), dexametazón-21-izonikotinát (dexamethasone-21-isonicotinate), flunizolid (Flunisolide), a tiež antialergiká, ako je kromoglykát disodný (disodium cromoglycate), nedokromil (Nedocromil), epinastín (Epinastine). Uvedené kombinácie zložiek sa môžu podávať v rovnakých alebo menších dávkach, ako keď sa podávajú samotné.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok na inhaláciu s predĺženým účinkom, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje soli (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktánu, obsahujúce ako anión bromid, chlorid alebo acétát, s enantiomérnou čistotou 90 až 100 %, voliteľne spolu s bežnými excipientmi a/alebo nosičmi, a/alebo ďalšími účinnými látkami.

2. Farmaceutický prostriedok na inhaláciu s predĺženým účinkom podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ďalšími účinnými látkami sú β_2 -mimetiká, steroidy alebo antialergické látky.

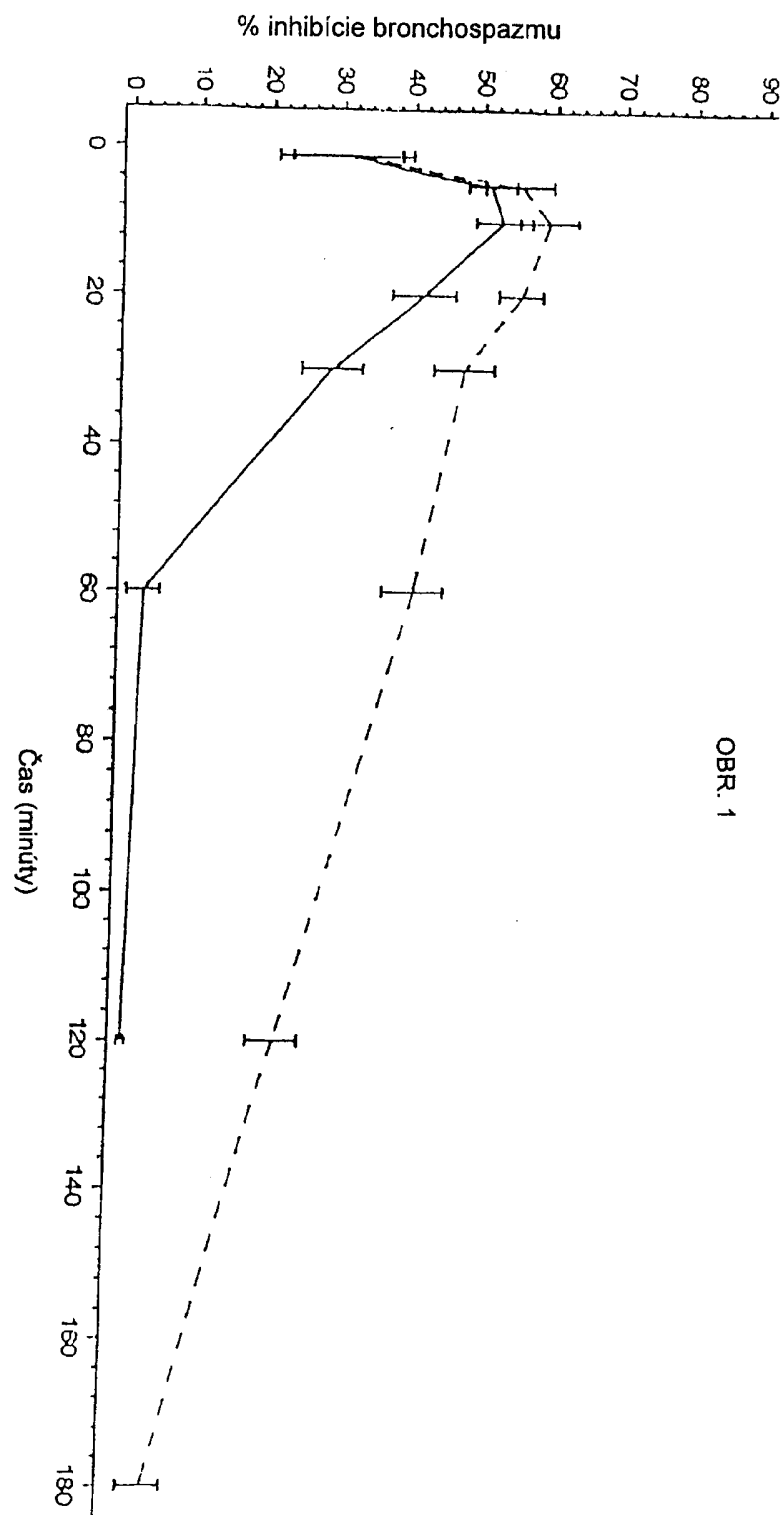
3. Farmaceutický prostriedok na inhaláciu s predĺženým účinkom podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že použité β_2 -mimetikum je Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalín, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalín, Toluobuterol, 1-(2-fluór-4-hydroxyfenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-metyl-2-butylamino]etanol, erytro-5'-hydroxy-8'-(1-hydroxy-2-izopropylaminobutyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ón, 1-(4-amino-3-chlór-5-trifluórmetylfenyl)-2-(*terc*-butylamino)etanol, 1-(4-etoxykarbonylamino-3-kyano-5-fluórphenyl)-2-(*terc*-butylamino)etanol, použitý steroid je budezonid; beklametazón alebo 17,21-dipropionát; dexametazón-21-izonikotinát, flunizolid a uvedená antialergická látka sa vyberie z kromoglykolátu disodného, nedokromilu a epinastínu.

4. Farmaceutický prostriedok na inhaláciu s predĺženým účinkom podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že soľou je (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]oktánbromid.

5. Použitie solí (endo,syn)-(-)-3-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylpropoxy)-8-metyl-8-(1-metyletyl)-8-azoniabicyklo[3,2,1]-oktánu, obsahujúcich ako anión bromid, chlorid alebo acetát, s enantiomérnou čistotou 90 až 100 % voliteľne spolu s konvenčnými excipientami a/alebo nosičmi, a/alebo ďalšími účinnými látkami na prípravu farmaceutického prípravku na inhaláciu s predĺženou dobou účinku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, na liečbu chorôb dýchacieho ústrojenstva.

6. Použitie podľa nároku 5 na výrobu lieku na liečbu chronickej obštrukčnej bronchitídy, bronchospazmu alebo astmy.

1 výkres



Koniec dokumentu