

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

300 089

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-174**
(22) Přihlášeno: **11.07.1997**
(30) Právo přednosti: **15.07.1996 JP 1996/184368**
(40) Zveřejněno: **16.06.1999**
(Věstník č. 6/1999)
(47) Uděleno: **18.12.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.01.2009**
(Věstník č. 4/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/JP1997/002407**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/002183**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 95/26188.
Eur. J. Pharmacology 1995 Oct. 16m 285 (2) s. 181-8..

(73) Majitel patentu:

SANKYO COMPANY, LIMITED, Tokyo, JP

(72) Původce:

Tsujita Yoshio, Tokyo, JP
Fujiwara Toshihiko, Tokyo, JP
Sada Toshio, Tokyo, JP
Maeda Naoyuki, Tokyo, JP

(74) Zástupce:

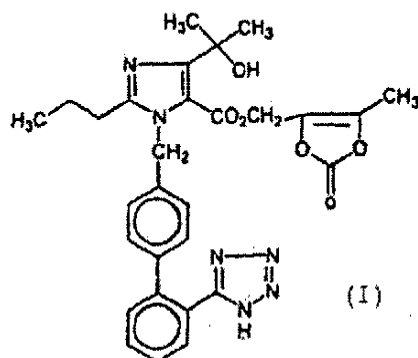
PATENTSERVIS Praha a.s., Jivenská 1273/1, Praha 4,
14021

(54) Název vynálezu:

**Léčivo pro použití k profylaxi nebo léčení
arteriosklerózy**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití CS-866 (vzorce I) pro výrobu léčiva pro
použití k profylaxi nebo léčení arteriosklerózy.



(I)

CZ 300089 B6

Léčivo pro použití k profylaxi nebo léčení arteriosklerózy

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká použití CS-866 pro výrobu léčiva pro profylaxi nebo léčení arteriosklerózy.

10 Dosavadní stav techniky

Výskyt aterosklerózy se zvyšuje s přijetím západního dietního stylu a s růstem starší populace. Toto onemocnění je hlavní příčinou takových onemocnění, jako je infarkt myokardu, cerebrální infarkt a cerebrální apoplexie. Existuje potřeba jejich účinné prevence a léčení. Mezi příklady rizikových faktorů, které způsobují aterosklerózu patří hyperlipemie (zvláště hypercholesterolemie), hypertenze a poruchy metabolismu cukrů na bázi rezistence na inzulín. Dále existuje mnoho případů, v nichž se tyto rizikové faktory vyskytují ve formě komplikací (syndrom X) a jsou považovány za spolu související [*Diabetes*, 1988, 37, 1595 až 1607].

20 Kvůli prevenci a léčení aterosklerózy bylo vyvinuto značné úsilí potlačit různé rizikové faktory, jako je hyperlipemie, hypertenze a rezistence na inzulín. I když inhibitory HMG-CoA reduktázy jako pravastatin zlepšují hyperlipemii, jejich inhibiční aktivita na arteriosklerózu není dostatečná, jestliže se podávají samotné [*Biochim. Biophys. Acta*, 1988, 960, 294 až 302]. Navíc ani činidla zlepšující rezistenci na inzulín, jako je troglitazon, nevykazují dostatečnou aktivitu inhibovat aterosklerózu v případě, že se podávají samotná (japonská patentová přihláška (Kokai) č. Hei 7-41 423).

Na druhé straně však u léčiv pro léčení hypertenze bylo popsáno, že aterosklerotická poranění jsou potlačena, jestliže se inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE), které inhibují systém renin-angiotensin [*Hypertension* 1990, 15, 327 až 331], nebo antagonisté receptoru angiotensinu II [*Jpn. Circ. J.* 1996, 60 (Suppl. I), 332] podávají zvířatům, která mají normální tlak krve a hypercholesterolemii. Angiotensin II vykazuje nejen vazokonstrikční aktivitu, ale také aktivitu, která stimuluje produkci růstových faktorů, jako je PDGF [*Hypertension* 1989, 13, 706 až 711], a aktivitu, která stimuluje migraci neutrofilů a makrofágů [*Eur. Heart J.* 1990, 11, 100 až 107]. I když mechanismus, podle kterého inhibitory systému renin-angiotensin potlačují aterosklerózu, není v současné době jasný, existuje možnost, že mechanismus potlačování aterosklerózy může být funkcí místa poranění, který je odlišný od jejich účinku spočívajícím ve snižování tlaku krve. Jelikož však inhibitory systému renin-angiotensin nejsou schopny snížit tuky v séru [*J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 15, S65 až S72], jejich podávání samotných má omezení, pokud jde o léčení arteriosklerózy.

Navíc, i když troglitazon, glibenklamid a captopril se podávají současně pacientům s diabetes, neexistuje žádný návrh, který by ukazoval na cokoliv, co by se týkalo prevence a léčení arteriosklerózy [*J. Clinical Therapeutic & Medicines*, 1993, 9 (Suppl. 3), 39 až 60].

45

WO 95/26188 popisuje antagonisty receptoru angiotensinu II pro léčení nebo prevenci arteriosklerózy. V příkladech se používá losartan jako antagonistu receptoru angiotensinu II.

EP 0503785 (ekvivalentní JP 5-078328) popisuje CS-866 pro léčení nebo prevenci hypertenze nebo srdečních a oběhových chorob, ale ne pro léčení arteriosklerózy.

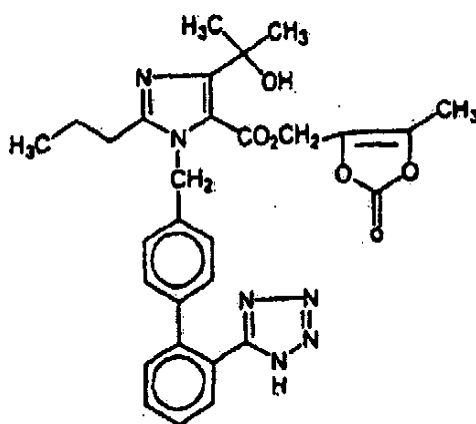
50

Podstata vynálezu

Jako výsledek vážně prováděného rozmanitého výzkumu týkajícího se důležitosti prevence a léčení arteriosklerózy původci předloženého vynálezu našli způsob řešení shora uvedených problémů obsažených v oblasti techniky tím, že dosáhli preventivního a/nebo léčivého účinku u arteriosklerózy použitím CS-866.

Předložený vynález poskytuje použití CS-866 pro výrobu léčiva pro použití při profylaxi nebo léčení arteriosklerózy.

CS-866 má následující chemický planární strukturní vzorec I



(I)

a je popsán v japonské patentové přihlášce (Kokai) č. Hei 5-78 328 apod. Jeho chemický název je (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylester 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]imidazol-5-karboxylové kyseliny. Mezi CS-866 podle předložené přihlášky patří jeho derivát karboxylové kyseliny, farmakologicky přijatelné estery jeho derivátu karboxylové kyseliny (jako je CS-866) a jejich farmakologicky přijatelné soli. Navíc jsou v předloženém vynálezu zahrnuty také hydráty shora uvedených sloučenin.

Průmyslová použitelnost

Způsobem podávání léčiva obsahujícího CS-866 je typicky orální způsob podávání. Formou podávání může být například prášek, granule, tableta nebo tobolka a podobně a může se vyrábět konvenčními způsoby výroby farmaceutických přípravků.

Dávka CS-866 se může obecně měnit v širokém rozmezí a dávka pro dospělé (mg/den) je přibližně 0,5 až 100 mg.

V předloženém vynálezu se CS-866 podává jednou denně nebo rozděleně na několik částí několikrát denně.

Předložený vynález bude popsán podrobněji pomocí příkladů.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

Efekt inhibice progresu arteriální sklerózy

10 Dané množství CS-866 bylo podáváno orálně po dobu 32 týdnů králíkům WHHL starým 2 až 3 měsíce [geneticky hyperlipemičtí králíci Watanabe: viz výše (*Biochimica et Biophysica Acta*) atd.] ve skupinách po 4 až 7 zvířatech. Spotřeba potravy byla náhodně omezena na 120 g/den na zvíře. Bezprostředně před podáváním činidla a 4., 8., 12., 16., 20., 24., 28. a 32. týden po počátku podávání byly zvířatům odebrány vzorky krve, aby se změřila hladina celkového cholesterolu (mg/dl). Nebyla pozorována žádná změna v kterékoliv ze skupin, kterým byla dávka podána, při srovnání s kontrolní skupinou, které nebyl podán CS-866. Testovaná zvířata byla 32. týden usmr-
 15 cena, aby se zjistila plocha povrchu aortického poškození (%) a výskyt xanthochromie v kloubech prstů (%). Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 1 a 2.

20

Tabulka 1
Plocha povrchu aortických poškození

test	testovaná	dávka	počet	plocha povrchu poškození (%)			
č.	sloučenina	(mg/kg)	zvířat				
				oblouko- vitá oblast	thora- kální část	abdomi- nální oblast	celkem
1	CS-866	1	6	68±10	26± 8	19± 5	34±7
	kontrola	-	7	83± 6	59± 7	39± 4	56±4

25

Tabulka 2
Výskyt xanthochromie u kloubů prstů

test	testovaná	dávka	počet	výskyt Xanthochromie (%)		
č.	sloučenina	(mg/kg)	zvířat	přední končetina	zadní končetina	celkem
1	CS-866	1	6	100	100	100
	kontrola	-	7	100	100	100

5

Příklad 2

Efekt inhibice progresu arteriální sklerózy

10

Dané množství CS-866 bylo podáváno orálně po dobu 31 týdnů králíkům WHHL starým 2 až 3 měsíce [geneticky hyperlipemičtí králíci Watanabe: viz výše (*Biochimica et Biophysica Acta*) atd.] ve skupinách po 5 až 7 zvířatech. Spotřeba potravy byla náhodně omezena na 100 g/den na zvíře. Bezprostředně před podáváním činidla a 8., 16., 24. a 31. týden po počátku podávání byly zvířatům odebrány vzorky krve, aby se změřila hladina celkového cholesterolu (mg/dl). Nebyla pozorována žádná změna v kterékoliv ze skupin, kterým byla dávka podána, při srovnání s kontrolní skupinou, kterým nebyl podán CS-866. Testovaná zvířata byla 31. týden usmrcena, aby se zjistila plocha povrchu aortického poškození (%) a výskyt xanthochromie v kloubech prstů (%). Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

20

Tabulka 3
Plocha povrchu aortických poškození

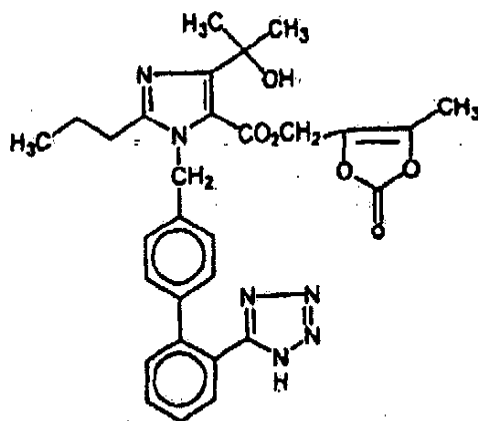
test	testovaná	dávka	počet	plocha povrchu poškození (%)			
č.	sloučenina	(mg/kg)	zvířat				
				oblouko- vitá oblast	thora- kální část	abdomi- nální oblast	celkem
2	CS-866	0,5	7	66±5	41±10	32±8	44±7
	kontrola	-	7	84±5	59±9	32±11	54±8

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Použití sloučeniny CS-866 vzorce I



(I)

15

pro výrobu léčiva pro použití k profylaxi nebo léčení arteriosklerózy.

Konec dokumentu

20