

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2002-1629**
(22) Přihlášeno: **10.11.2000**
(30) Právo přednosti: **12.11.1999 US 1999/439219**
(40) Zveřejněno: **18.06.2003**
(**Věstník č. 6/2003**)
(47) Uděleno: **19.09.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **31.10.2007**
(**Věstník č. 44/2007**)
(86) PCT číslo: **PCT/US2000/030973**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2001/034136**

(11) Číslo dokumentu:

298 535

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5902815; US 5877173; US 5441961; US 5739146; EP 1242089 B1.

(73) Majitel patentu:

WYETH, Madison, NJ, US

(72) Původce:

Abou-Gharbia Magid Abdel-Megid, Princeton Junction,
NJ, US

Barrett James Edward, Washington Crossing, PA, US

Childers Wayne Everett Jr., New Hope, PA, US

Moyer John Allen, New Hope, PA, US

(74) Zástupce:

JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Použití adatanserinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení akutních neurodegenerativních poruch, jako jsou akutní tromboembolická mrtvice, ložisková ischemie, celková ischemie, přechodný záchvat ischemie, ischemie v důsledku chirurgického zákroku, poranění hlavy nebo míchy a hypoxie včetně fetální hypoxie.

CZ 298535 B6

Farmaceutický prostředekOblast techniky

5

Vynález set týká použití adatsenerinu a jeho farmakologicky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení akutních neurodegenerativních poruch.

10 Dosavadní stav techniky

Glutamát je převažující nervový přenašeč v centrálním nervovém systému a hraje důležitou úlohu při činnosti tohoto systému. Příliš vysoké extracelulární koncentrace glutamátu byly spojovány s různými patofyziologickými postupy, zejména s akutními neurodegenerativními poruchami, jako je mrtvice, přechodné záchvaty ischemie a další poruchy mozku a míchy, zejména však jde o chronické neurodegenerativní poruchy, jako jsou epilepsie, Alzheimerova nemoc, amyotrofická laterální skleróza, Huntingtonova nemoc, Parkinsonova nemoc, demence při AIDS a onemocnění sítnice, tyto vztahy jsou popsány zejména v publikacích Holt, W. F. a další, Glutamate in Health and Disease: The Role of Inhibitors. In: Neuroprotection in CNS Diseases. Bar, p.R. a Beal. M. F., ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1997, s. 87–199, Engelsens, B. A. a další, Alterations in Excitatory Amino Acid Transmitters in Human Neurological Disease nad Neuropathology. In: Neurotoxicity of Excitatory Amino Acids. Guidotti, A., ed., Raven Press Ltd., New York 1990, s. 311–332, Ince, P.G. a další, The Role of Excitotoxicity in Neurological Disease. Res. Contemp. Pharmacother. 1997, 8, 195–212, Meldrum, B.S. The Glutamate Synapse as a Therapeutical Target: Perspective for the Future. Prog. Brain. Res. 1998, 441–458. Sloučeniny, které vyvolávají inhibici uvolňování glutamátu, by s největší pravděpodobností měly být vhodné pro léčení chronických onemocnění, u nichž glutamát hraje úlohu, zejména v případech chronických neurodegenerativních onemocnění, Alzheimerovy choroby, Huntingtonovy choroby, Parkinsonovy choroby, amyotrofické laterální sklerózy, epilepsie, schizofrenie, demence při AIDS a u onemocnění sítnice.

Sloučeniny, které vyvolávají inhibici nebo snižují uvolňování glutamátu, jsou také potenciálními neuroprotektivními látkami pro léčení ischemie, vyvolané mrtvicí, přechodným záchvatem ischemie nebo poraněním míchy nebo mozku podle publikací Koroshetz, W.J. a Moskowitz, M.A., Emerging Treatment for Stroke in Humans. Trends in Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227–233, Dunn, C.D. R. Stroke: Trends, Treatments and Markets. Scrip Reports, PJB Publications, Richmond 1995.

Ischemie může také vzniknout při chirurgickém zákroku tam, kde je nezbytné na určitou dobu průtok krve přerušit, například v případě ukládání srdečního by-passu vzhledem k výsledné anoxii a hypoglykemii podle publikací Arrowsmith, J. E. a další, Neuroprotection of the Brain During Cardiopulmonary Bypass. A Randomized Trial of Remacemide During Coronary Artery Bypass in 171 Patients, Stroke 1998, 29, 2357–2362, a literární citace, uvedené v této publikaci. Sloučeniny, které vyvolávají inhibici nebo snižují množství uvolněného glutamátu, je možno pokládat za neuroprotektivní a antiischemické za uvedených podmínek.

Bylo prokázáno, že příliš vysoké koncentrace glutamátu se vyskytují také u chronických neuropatických stavů nebo u přetrvávajících bolestivých stavů, jako jsou fibromyalgie, postherpetické neuralgie, reflexní sympatetické dystrofie a diabetické periferní neuropatie, jak je popsáno ve svrchu uvedené publikaci Meldrum B.S.

Receptory serotoninu 5-HT_{1A} jsou uloženy v oblastech mozku, které jsou vysoce citlivé na ischemii, jako je hippocampus a mozková kůra. Aktivace tohoto postupu receptorů má za následek hyperpolarizaci neuronů a současnou inhibici jejich aktivity, jak je popsáno v publikaci De Vry,

J. 5-HT_{1A} Agonists: Recent Developments and Controversial Issues, *Psychopharmacology*, 1995, 121, 1–26.

Bylo prokázáno, že látky s agonistickým a částečně agonistickým účinkem na receptory 5-HT_{1A} jsou schopné snížit uvolňování glutamátu, nepravděpodobněji přes aktivaci receptorů 5-HT_{1A} na glutamatergních zakončeních podle publikace Matsuyama S. a další, Regulation of Glutamate Release via NMDA a 5-HT_{1A} Receptors in Guinea Pig Dentate Gyrus. *Brain Res.* 1996, 728, 175–180. Některé látky s agonistickým a částečně agonistickým účinek na receptory 5-HT_{1A} mají in vivo neuroprotektivní vlastnosti podle publikace De Vry J. a další, BAY x 3702, Drugs of the Future 1997, 22, 341–349 a podle citací, uvedených v této publikaci a mají nejrozličnější účinky na přežívání nervových buněk podle Bode-Greuel, K.M. a další Serotonin (5-HT_{1A}) Receptor Agonists as Neuroprotective Agents in Cerebral Ischemia. In: *Pharmacology of Cerebral Ischemia* 1990, Kriegstein, J. a Oberpichler, H., ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1990), s. 485–491.

Bylo prokázáno, že některé látky, antagonistující receptory 5-HT₂ serotoninu mají také neuroprotektivní účinnost. Jde například o (S)-emopamil podle publikace Lin., B.W. a další, (S)-Emopamil Protects against Global Ischemic Brain Injury in Rats. *Stroke* 1990, 21, 1734–1739. Nakayama, H. a další (S)-Emopamil, a Novel Calcium Channel Blocker and Serotonin S₂ Antagonist, Markedly reduces Infarct Size Following Middle Cerebral Artery Occlusion in the Rat. *Neurology* 1989, 38, 1667–1673 a naftidrofuryl podle publikace Kriegstein, J. a další, Naftidrofuryl Protects Neurons Against Ischemic Damage. *Eur. Neurology*, 1989, 29, 224–228, Fujikura, H. a další, A Serotonin S₂ Antagonist, Naftidrofuryl, Exhibited a Protective Effect on Ischemic Neuronal Damage in the Gerbil. *Brain Res.* 1989, 494–387–390, tyto látky mají neuroprotektivní účinnost na živočišném modelu mozkové ischemie.

Podle patentového spisu DE 4 138 758 se popisují některé látky, antagonistující receptory 5HT_{1A}, jako deriváty aminomethylchromanu, které podporují neuroprotektivní účinnost látek, antagonistující receptory 5-HT₂, jako ketanserinu, ritanserinu a dalších 4-fluorfenylových derivátů podle publikace Bode-Greuel, K., Kombination mit Neuroprotektiver Wirkung. DE 4 138 756, 27. května 1993.

Současným podáním iprapironu, sloučeniny s 5-HT_{1A} agonistickým účinkem a ketanserinu, sloučeniny s 5-HT₂ antagonistickým účinkem je možno dosáhnout vyššího neuroprotektivního účinku na živočišném modelu ischemie než při použití uvedených látek jednotlivě podle publikace Bode-Greuel, K.M. a další, Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Agonists as Neuroprotective Agents in Cerebral Ischemia. In: *Pharmacology of Cerebral Ischemie* 1990, Kriegstein, J. a Oberpichler, H., ed., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1990, s. 485–491.

Neuroprotektivní účinnost určité sloučeniny je obvykle možno připsat více než jedné složce v profilu jejího působení na receptory. Například se předpokládá, že v případě 5HT_{1A} agonisty BAY R 1531 to není tento účinek, avšak jeho nízká vazná afinita pro receptory 5HT₂, D₂ a sigma, která může hrát důležitou roli při neuroprotektivní účinnosti této látky podle svrchu uvedené publikace Bode-Greuel.

Přibližně 5 až 6 milionů Američanů je postiženo chronickým nebo akutním neurodegenerativním onemocněním. Je tedy zcela zřejmá potřeba účinných látek pro léčení a prevenci neurodegenerativních stavů. Vynález si klade za úkol dát k dispozici prostředek, vhodný pro léčení a pro prevenci uvedených onemocnění.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří použití adatsanerinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení akutních neurodegenerativních onemocnění.

Vynález bude podrobněji popsán v souvislosti s přiloženým výkresem.

5 Přehled obrázku na výkrese

Na obr. 1 je schematicky znázorněn účinek adatanserinu na výstup glutamátu v řezech krysího hippocampu po ischemii, vyvolané působením azidu. Je znázorněn účinek tří koncentrací adatanserinu, a to 10, 100 a 1000 nM ve srovnání s kontrolami, které jsou znázorněny plným sloupcem. Je zřejmé, že při koncentraci 100 a 1000 nM uvedené látky dochází ke statisticky významnému snížení koncentrace glutamátu o 72 a 71 %.

Vynález se tedy týká nového léčebného použití adatanserinu, N-[2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]ethyl]tricyklo[3.3.3.1.3,7]dekan-1-karboxamidu a jeho farmaceuticky přijatelných solí. Tato látka se podle vynálezu používá k výrobě farmaceutického prostředku pro léčení chronických a akutních neurodegenerativních poruch u savců.

Vhodné soli uvedené látky je možno vytvořit při použití farmaceuticky přijatelných organických a anorganických kyselin, jak jsou kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sulfonová, sírová, fosforečná, dusičná, maleinová, fumarová, benzoová, askorbová, pamoová, jantarová, methansulfonová, octová, propionová, vinná, citrónová, mléčná, jablečná, mandlová, skořicová, palmitová, itakonová a benzensulfonová.

Adatanserin a jeho farmaceuticky přijatelné soli je rovněž možno použít pro výrobu prostředků, upravujících nebo vyvolávajících inhibici účinnosti glutamátu v případě neuropatických chorob nebo při přetrvávajících bolestivých stavech.

V patentových spisech US 5 380 725 a US 5 482 940 se popisuje N-[2-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]ethyl]tricyklo[3.3.3.1.3,7]dekan-1-karboxamid a způsoby jeho výroby a také jeho použití k léčení depresivních stavů, úzkostných stavů, psychóz, jako je paranoia a schizofrenie, k léčení obezity a alkoholismu.

Příliš vysoké uvolňování glutamátu je často spojeno s patofyziologickými poruchami, zejména s akutními a chronickými neurodegenerativními poruchami. Bylo prokázáno, že adatanserin vyvolává inhibici uvolňování glutamátu a z tohoto důvodu je možno jej použít pro léčení a prevenci akutních a chronických neurodegenerativních poruch pro zlepšení nebo úplné potlačení příznaků těchto poruch. Léčebně účinné množství je při tomto použití takové množství, které je dostatečné pro dosažení ochrany nervového systému nebo pro potlačení nebo zlepšení příznaků, spojených s neurodegenerativním onemocněním, chronickým bolestivým stavem nebo s příliš vysokým nebo narušeným uvolňováním glutamátu. Chronickou neurodegenerativní poruchou může v tomto případě být Alzheimerova choroba, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, epilepsie, amyotrofická laterální skleróza, demence při AIDS a onemocnění sítnice.

Akutní neurodegenerativní poruchy zahrnují například mrtvici, poranění hlavy nebo páteře a stavy, při nichž dochází k nedostatku kyslíku.

Mrtvicí může být tromboembolický stav, ložisková nebo celková ischemie, přechodný záchvat mozkové ischemie a další mozkové cévní problémy, obvykle spojené s cerebrální ischemií.

Další akutní neurodegenerativní poruchy mohou být spojeny s poraněním hlavy, poraněním páteře, celkovým nedostatkem kyslíku, s hypoxií včetně fetální hypoxie, s hypoglykemií, nízkým krevním tlakem a s poraněními v průběhu embolie, promývání různých orgánů a hypoxie.

Farmaceutický prostředek s obsahem uvedené účinné látky bude možno použít také při řadě náhlých akutních stavů, v průběhu chirurgických zákroků, zvláště při srdeční chirurgii, při krvá-

cení do mozku, u perinatálního dušení, při zástavě srdce a status epilepticus a zvláště v případech, kdy po určitou dobu nedochází k přívodu krve do mozku.

- 5 Chronický, neuropatický nebo přetrvávající bolestivý stav zahrnuje stavy fibromyalgie, postherpetické neuralgie, reflexní sympatetické dystrofie a diabetické periferní neuropatie.

Léčebně účinné množství adatsenerinu nebo jeho farmaceuticky přijatelných solí je možno podávat perorálně nebo parenterálně, účinnou látku je možno podávat jako takovou nebo ve směsi s běžnými farmaceutickými nosiči a pomocnými látkami. Může jít o jednu nebo větší počet látek, například o látky pro úpravu chuti, kluzné látky, pomocná rozpouštědla, suspenzní činidla, plni-
 10 va, látky pro usnadnění lisování pojiva, dezintegrační látky nebo látky pro tvorbu povlaku. V případě práškových materiálů je nosič jemně prášková pevná látka, která se mísí s jemně práškovou účinnou látkou. V případě tablet se účinná látka mísí s nosičem, který má potřebné vlastnosti pro lisování, směs, obsahující obě látky ve vhodném poměru se pak lisuje do požadovaného tvaru
 15 a rozměru. Práškové materiály a tablety mohou obsahovat až 99 % účinné látky. Vhodnými pevnými nosiči jsou například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, mastek, cukry laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidon, vosky a nízkou teplotou tání a iontoměničové pryskyřice. Kapalným nosičem je možno použít při přípravě roztoků, suspenzí, emulzí, sirupů a elixírů. Účinná látka může být rozpuštěna
 20 nebo suspendována ve farmaceuticky přijatelném kapalném nosiči, například ve vodě, v organickém rozpouštědle, ve směsi těchto látek nebo ve farmaceuticky přijatelných olejích nebo tucích. Kapalným nosičem může obsahovat další vhodné farmaceutické přísady, jako jsou pomocná rozpouštědla, emulgátory, pufry, konzervační prostředky, sladidla, látky pro úpravu chuti, suspenzní činidla, zahušňovací, barviva, látky pro úpravu viskozity, stabilizátory a regulátory osmotického
 25 tlaku. Jako příklady vhodných nosičů pro perorální a parenterální podání je možno uvést vodu, která může obsahovat svrchu uvedené přísady, jako deriváty celulózy, s výhodou jde o roztok sodné soli karboxymethylcelulózy, vhodným nosičem jsou také alkoholy a jejich deriváty včetně jednosytných alkoholů a vícesytných alkoholů, například glykolů, derivátů alkoholů a oleje, například frakcionovaný kokosový nebo arašidový olej. Pro parenterální podání je jako nosič
 30 možno použít také ester typu oleje, například ethyloleát a izopropylmyristát. Sterilní kapalným nosičem se užívají ve sterilních kapalných farmaceutických prostředcích, které jsou určeny pro parenterální podání. Kapalným farmaceutickým prostředkem ve formě sterilních roztoků nebo suspenzí je možno využít například pro nitrosvalové, intraperitoneální nebo podkožní injekční podání. Sterilní roztoky je možno podávat také nitrožilně. Pro perorální podání je možno využít kapalnou
 35 nebo pevnou formu. S výhodou se farmaceutický prostředek upravuje na jednotky, které obsahují jednotlivou dávku účinné látky, jde například o tablety nebo kapsle. Lékové formy, obsahující dávku pro jednotlivé podání, mohou být balené prostředky, například balené prášky, lahvičky, ampule, předem naplněné injekční stříkačky nebo polštářky z plastických hmot, obsahující kapalnou formu. Může však jít také o kapsle nebo tablety, které jsou po určitém počtu balení do
 40 farmaceutického balení. Léčebně účinnou dávku pro určitou chorobu nebo určitý stav musí vždy určit ošetřující lékař. U člověka s průměrnou hmotností je obvykle možno podávat denní dávku v rozmezí 100 až 1500 mg, s výhodou 300 až 1200 mg a zvláště 500 až 1000 mg denně. Podávaná denní dávka se může měnit v závislosti na léčeném onemocnění, na věku a celkovém stavu nemocného a na dalších běžných okolnostech.

- 45 Vhodnost použití adatsenerinu a jeho farmaceuticky přijatelných solí jako látek, vhodných pro léčení a prevenci neurodegenerativních onemocnění je možno prokázat běžnými pokusy.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

Snížení výstupu glutamátu v řezech krysího hippocampu po ischemii

10 Byla vyhodnocena účinnost adatanterinu na snížení výstupu glutamátu v řezech krysího hippocampu po ischemii, vyvolané působením azidu. V průběhu pokusu byly použity tři typy Krebsova pufru. Normální Krebsův pufr obsahoval v roztoku 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 10 mM glukózy, 0,315 mM K₂HPO₄, 1,2 mM MgSO₄ a 4 mM CaCl₂. Aglykemický Krebsův pufr měl totéž složení, avšak neobsahoval glukózu. Ischemický Krebsův pufr měl totéž složení jako aglykemický pufr, avšak obsahoval různé koncentrace azidu sodíku v rozmezí 0 až 15 30 mM.

Řezy krysího hippocampu byly odděleny na chlazené desce a uvedeny do suspenze v okysličovaném normálním Krebsově pufru, chlazeném ledem. Tkáň byla rozřezána na proužky se šířkou 35 μm na zařízení podle McIlwaina a pak byla uvedena do suspenze a třikrát promyta normálním 20 Krebsovým pufr, chlazeným ledem. Přibližně 80 mg tkáně (odpovídá 1 celému hippocampu) ve 130 ml kapaliny se uloží do vyhloubení Brandelova přístroje pro superperfúzi. Vzorky se promývají okysličeným normálním Krebsovým pufr, a uvedou se v tomto pufru do rovnovážného stavu v průběhu 30 minut při rychlosti průtoku 0,4 ml/min. Odeberou se 3 frakce vždy po 10 minutách a pak se vyvolá ischemie tak, že se nechá protékat ischemický Krebsův pufr s obsahem 25 azidu sodíku. Pak se opět vždy po 10 minutách odeberou tři frakce. V pokusech, při nichž se zkoumá účinnost adatanterinu se tato látka přidá do jedné frakce před vyvoláním ischemie a v roztoku v glykemickém Krebsově pufru. Koncentrace aminokyselin se analyzují pomocí HPLC v reverzní fázi na katecholaminovém sloupci (Keyston Scientific) s rozměrem 150 x 3 mm, jako eluční činidlo se užije gradient 0,05 M acetát/methanol. Jako vnitřní standard se užije kyselina α-aminoadipová. Aminokyseliny je možno detekovat vytvořením derivátu s naftalen-2,3-dikarboxaldehydem s následnou fluorimetrickou detekcí podle publikace Dawson, L.A. a další, Improved 30 Temporal Resolution of Microdialysis Measurement of Glutamate and Aspartate Using Capillary Electrophoresis with Laser Induced Fluorescence Detection J. Chromatogr. B 1997, 694, 1204–1212. Koncentrace aminokyselin ve třech prvních frakcích po dosažení rovnovážného stavu se vypočítají jako průměr a všechny následující hodnoty se vyjadřují v procentech tohoto průměru 35 při použití plochy pod křivkou AUC pro každý jednotlivý pokus. Výsledky jsou uvedeny na obr. 1.

40 Jak je z obr. 1 zřejmé, došlo po podání adatanterinu ke statisticky významnému snížení výstupu glutamátu z řezů krysího hippocampu po ischemii, vyvolané azidem. Koncentrace 100 mM a 1 μM účinné látky snížily uvolnění glutamátu o 72 a 71 %.

Je zřejmé, že by bylo možno uskutečnit ještě řadu variací a modifikací, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu.

45

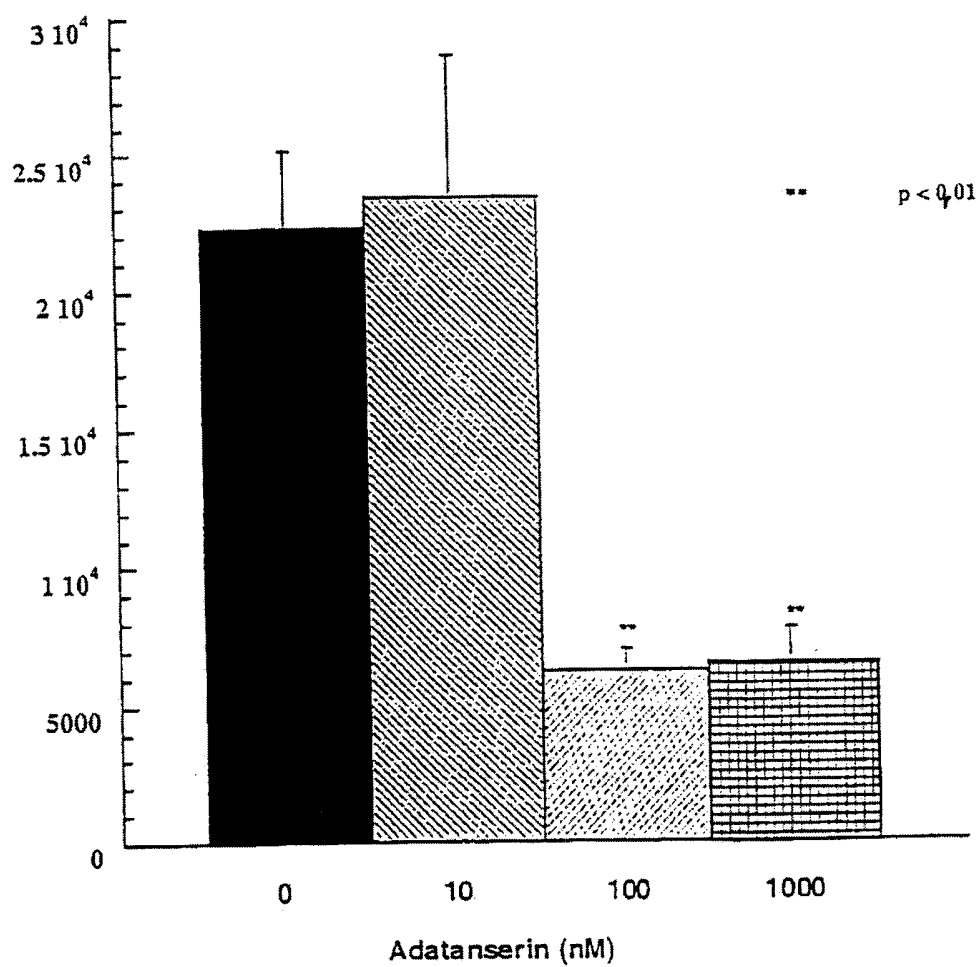
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 **1.** Použití adatsenerinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení akutních neurodegenerativních poruch.
- 2.** Použití podle nároku 1, při němž je neurodegenerativní poruchou mozková mrtvice.
- 10 **3.** Použití podle nároku 2, kde mrtvicí je akutní tromboembolická mrtvice, ložisková ischemie, celková ischemie nebo přechodný záchvat ischemie.
- 4.** Použití podle nároku 1, kde neurodegenerativní poruchou je ischemie, která je důsledkem chirurgického zákroku, při němž došlo k dlouhodobému přerušení přívodu krve do mozku.
- 15 **5.** Použití podle nároku 1, kde neurodegenerativní poruchou je poranění hlavy, poranění míchy nebo hypoxie.
- 6.** Použití podle nároku 5, kde hypoxií je fetální hypoxie.
- 20

1 výkres

25

Účinek adatanserinu na výstup glutamátu po ischemii,
vyvolané působením azidu



Obr. 1

Konec dokumentu
