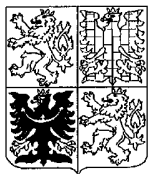


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.06.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.06.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9707998**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/01100**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/00119**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4695

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/15

A 61 P 11/00

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Cattelin Françoise, Paris, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití specifického antagonisty receptorů
5HT₂ pro přípravu léčiv použitelných při
léčení syndromu krátkodobého zastavení
dýchání při spánku**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití specifického antagonisty receptorů
5HT₂ pro přípravu léčiv použitelných při léčení syndromu
krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

177564/HK

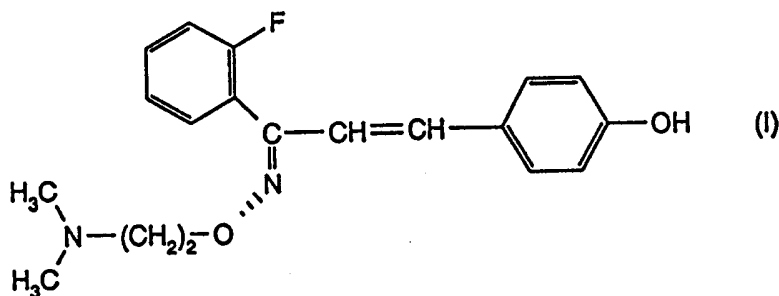
Použití specifického antagonisty receptorů $5HT_2$ pro přípravu léčiv použitelných při léčení syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku

Oblast techniky

Vynález se týká nového použití specifického antagonisty receptorů $5HT_{2A}$.

Dosavadní stav techniky

1-(2-Fluorfenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylaminoethyl)-oxim vzorce I



a jeho farmaceuticky přijatelné soli jsou popsané v evropském patentu 0 373 998 B1 jako antagonisté receptorů $5HT_2$.

Hemifumarát (1Z,2E)-1-(2-fluorfenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylaminoethyl)-oximu, který je známý pod kódovým označením SR 46349 B a který je zde v

dalším textu uváděn jako sloučenina A, byl studován pro své biochemické a farmakologické vlastnosti. Sloučenina A je specifickým antagonistou receptoru $5HT_{2A}$, což znamená, že nemá afinitu k receptorům $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$ a $5HT_{1D}$ a má pouze slabou afinitu k receptoru $5HT_{2C}$; při studiích na izolovaných tkáních indikuje absence aktivity sloučeniny A k stomachal fundus specifickou $5HT_{2A}$ versus $5HT_{2B}$ (M.Rinaldi-Carmona a kol., J.Pharmacol.Exp.Ther., 1992, 262, 2, 759-768). U hlodavců bylo prokázáno, že se tato sloučenina převážně váže k oblastem mozku obsahujícím receptor $5HT_2$ (M.Rinaldi-Carmona a kol., 1993, 54, 119-127).

Studie spánku ukázaly, že někteří antagonisté receptorů $5HT_2$, jakými jsou ritanserine, amoxapine a ICI 169 369 modifikují architekturu spánku a regulují nebo prodlužují pomalý spánek (G.Loas, L'encéphale, 1991, XVII, 423-425).

Byly studovány centrální mechanismy, kterými serotonin moduluje respirační aktivitu, přičemž bylo zjištěno, že z různých skupin receptorů pouze receptory $5HT_1$ a receptory $5HT_2$ ovlivňují respirační aktivitu v centrální úrovni (R. Monteau a kol., Eur.J.Pharmacol., 1994, 259, 71-74).

Ve stejném článku tito autoři studují in-vitro na tkáňových preparátech čerstvě narozených krys pomocí sloučeniny A podtypy receptorů, které se uplatňují při modulaci respirační aktivity. Bylo pozorováno, že předběžné podání sloučeniny A inhibuje nebo alespoň výrazně omezuje tonickou cervikální aktivitu indukovanou 5-hydroxytryptaminem a přispívá k aktivaci spinálních receptorů $5HT_2$; stejně tak uvedená sloučenina A inhibuje depresivní účinek 5-hydroxytryptaminu na aktivitu nervu podjazykového. Jinak autoři uvedeného článku uvádí, že by sloučenina A mohla být použita pro studie in-vivo mechanismů zodpovědných za obstrukční krátkodobé zastavení dýchání.

Použití L-tryptofanu, který je prekurzorem serotoninu, při respiračních poruchách v průběhu spánku, již bylo studováno (H.S.Schmidt, Bull.Eur.Psychopathol.Resp., 1983, 19, 625-629); obdobně byl v tomto ohledu studován fluoxetine, který je selektivním inhibítores resorpce serotoninu (Hanzel D.A., Chest, 1991, 100, 416-421).

V evropské patentové přihlášce EP 449 561 A se popisuje použití (R)-fluoxetinu pro léčení některých nemocí a mezi jinými i syndromu krátkodobého zastavení dýchání během spánku.

Článek M.Yoshioka a kol., zveřejněný v J.Pharmacol.Exp.Ther., 1992, 260 (2), 917-924, se týká farmakologické charakterizace syndromu krátkodobého zastavení dýchání indukovaného 5-HT u krysy; uvádí se zde, že antagonisté receptoru $5HT_2$, jakými jsou ketanserine a methysergide, inhibují krátkodobé zastavení spánku indukované 5-HT a že krátkodobé zastavení dýchání indukované 5-HT je mediováno inhibicí aferentní frenické nervové aktivity.

V nedávno zveřejněném článku S.C.Veasey a kol. (Am.J.Respirat.Critic. Care Med., 1996, 153, 776-786) studují účinek dvou antagonistů serotoninu na zvířecím modelu respiračních poruch během spánku, kterým je anglický buldog. Autoři článku došli k závěru, že ritanserine a methysergide, antagonisty zejména receptorů $5HT_2$, vedou při systemickém podání k výraznému snížení aktivity dilatačního svalů horních cest dýchacích a k mírnému snížení aktivity bránice, přičemž tato snížení koincidují s desaturacemi oxyhemoglobinu. Autoři předpokládají, že by serotonin mohl hrát roli při zvýšení dilatační aktivity horních cest dýchacích, o které je známo, že se uplatňuje v rámci syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

D.Rose a kol. (Fundam. Clin. Pharmacol., 1996, 10 (1), 80) uvádí výsledky studií provedených in-vivo na čtvrtě narozených decerebrovaných zvířatech (krysy a kočky). U

koček bylo pozorováno, že podání silných dávek 5-hydroxytryptaminu indukuje centrální prolongovaná krátkodobá zastavení dýchání spojená periodami respirační aktivity. U krys nebylo po podání 5-hydroxytryptaminu pozorováno žádné krátkodobé zastavení dýchání, což je v rozporu s výsledky pozorovanými in-vitro u čerstvě narozených krys.

Pozorované rozdíly ve výsledcích týkajících se respiračních mechanismů získaných u různých živočišných druhů, jakož i rozdíly mezi výsledky studií in-vivo a in-vitro u krys neposkytují odborníkovi žádnou instrukci o tom, že by sloučenina vzorce I mohla mít účinek na syndrom krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

Neočekávaně bylo nyní nově zjištěno, že sloučenina vzorce I a zejména sloučenina A, která je antagonistou receptorů $5HT_{2A}$ serotoninu, je účinná při léčení syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

Podstata vynálezu

Vynález se takto týká použití sloučeniny vzorce I pro přípravu léčiv použitelných při léčení syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku, zejména syndromu obstrukčního zastavení-omezení dýchání při spánku.

Syndrom krátkodobého zastavení dýchání při spánku je definován zastavením (apnoé) nebo omezením (hypopnoé) dýchání, ke kterému návratně dochází v průběhu spánku. K apnoé a hypopnoé dochází jak při paradoxním, tak i při pomalém spánku. Opakované zástavy dýchání vedou ke snížení saturace oxyhemoglobinem (SaO_2) a k probuzení, a tedy k rozbití spánku a k vymizení stádií 3 a 4 odpovídající hlubokému pomalému spánku. Klinické důsledky tohoto syndromu zahrnují:

- i) zvýšení náchylnosti ke kardiovaskulárním komplikacím, mezi které patří pulmonární hypertenze, srdeční nedostatečnost, hypertenze, srdeční arytmie, vaskulárně-cerebrální příhody a infarkt myokardu,
- ii) nadměrná ospalost v průběhu dne a sekundárně i riziko různých nehod.

Kromě toho rozbití spánku a noční desaturace oxyhemoglobinu způsobuje únavu, ranní bolesti hlavy, poruchy paměti nebo/a poruchy osobnosti.

Nedávné epidemiologické údaje ukazují, že uvedený syndrom postihuje 2 až 4 % nebo dokonce ještě větší procentický podíl dospělé lidské populace; tímto syndromem jsou obzvláště postiženi muži a obézní lidé (New Engl.J.Med., 1993, 328(17), 1230-1235).

V současné době, je doporučeným léčením uvedeného syndromu kromě snížení tělesné hmotnosti a chirurgického zákroku, mechanické léčení na bázi kontinuální ventilace pod pozitivním tlakem. Podstata tohoto léčení spočívá v aplikaci nosní cestou pozitivního inspiračního a expiračního tlaku s cílem potlačení kolapsu horních cest dýchacích. Toto léčení je nepohodlné, hlučné a omezující a nutí pacienta nosit nosní masku každou noc; navíc má toto léčení vedlejší příznaky, mezi které patří sucho v ústech, kýchání, krvácení z nosu nebo polykání vzduchu. Až dosud nebylo známo žádné léčení spočívající v podávání farmakologického činidla (D.W.Hudgel, Chest, 1996, 109/5, 1346-1358).

Nyní bylo zjištěno, že sloučenina vzorce I a zejména sloučenina A je u člověka účinná při léčení syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

U zdravých mladých subjektů (18 až 35 let) bylo pozorováno, že podání sloučeniny A vede ke zdvojnásobení stádií 3 a 4 pomalého spánku již od dávky 1 mg; jinak došlo k mírnému omezení stádií 1 a 2 spánku, zatímco paradoxní

spánek nebyl nijak modifikován uvedeným podáním sloučeniny A.

Pacienti zúčastnění na této studii měli index apnoé-hypopnoé vyšší než 25 a vykazovali rovněž příznaky, jako ospalost v průběhu dne, hypertenze, únava, ranní bolest hlavy, hojné močení v noci a podobně.

Krátkodobé zastavení dýchání (apnoé) je definováno jako absence nosoústního vzduchového proudu trvající alespoň 10 sekund. Omezení dýchání (hypopnoé) je definováno jako zmenšení alespoň o 50 % nosoústního proudu vzduchu trvající po dobu alespoň 10 sekund. Index apnoé-hypopnoé (AHI) je definován jako počet zástav (apnoé) a omezení (hypopnoé) dýchání, ke kterým došlo v průběhu jedné hodiny. Tento index se získá pomocí polysomnografického záznamu, při kterém se rovněž měří průtok vzduchu, jícnový tlak a nasycení oxyhemoglobinem (SaO_2).

Želatinová tobolka obsahující 5 mg sloučeniny A se podává společně s večerním jídlem. U takto ošetřených pacientů se potom pozoruje zmenšení indexu apnoé-hypopnoé.

Takto je předmětem vynálezu použití sloučeniny vzorce I pro přípravu léčiv použitelných při léčení syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

Sloučenina vzorce I a její farmaceuticky přijatelné soli se připraví postupem popsáním v evropském patentu 0 373 998 B1.

Ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu pro perorální, sublingvální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální, lokální nebo rektální podání může být samotná účinná látka nebo v kombinaci s jinou účinnou látkou podána v jednotkové aplikační formě ve směsi s klasickými farmaceutickými nosiči zvířatům a lidem. Vhodné jednotkové aplikační formy zahrnují formy pro perorální podání, jakými jsou tablety, želatinové tobolky, prášky, granule a perorální roztoky nebo suspenze,

sublingvální a bukální aplikační formy, aerosoly, implantáty, subkutánní, intramuskulární, intravenózní a instranasální aplikační formy a rektální aplikační formy.

Ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu je účinná látka obecně formulována v jednotkách dávky. Jednotka dávky obsahuje 0,05 až 50 mg, výhodně 0,1 až 10 mg, výhodněji 0,5 až 5 mg agonisty receptorů 5HT₂ na jednotku dávky pro denní podání.

V případě, že se připravuje pevná kompozice ve formě tablety, je možné přidat k mikronizované nebo nemikronizované účinné látce smáčedlo a smísit získanou směs s farmaceutickým nosičem, jakým je silika, škrob, laktóza, stearát hořečnatý, talek nebo analogické látky. Tablety mohou být opatřeny povlakem tvořeným sacharózou, různými polymery nebo jinými vhodnými látkami, anebo mohou být také zpracovány tak, aby měly prolongovanou neboli retardovanou účinnost, což znamená, že takto zpracované tablety budou plynule uvolňovat za časovou jednotku vždy jen určité, předem stanovené množství účinné látky.

Želatinové tobolky se získají smíšením účinné látky nebo účinných látek s ředidlem a zavedením získané směsi do měkkých nebo tvrdých želatinových tobolek.

Přípravek ve formě siropu nebo elixiru může obsahovat účinnou látku nebo účinné látky společně se sladidly, která jsou výhodně nekalorická, antiseptickými činidly tvořenými methylparabenem a propylparabenem, jakož i činidly poskytujícími přípravku požadovanou chuť a barvu.

Prášky nebo granule dispergovatelné ve vodě mohou obsahovat účinnou látku ve směsi s dispergačními činidly nebo smáčecími činidly anebo suspenzačními činidly, jakými jsou polyvinylpyrrolidon nebo polyvidon, jakož i se sladidly a korektory chuti.

Pro rektální podání budou použity čípky, které se připravují za použití pojiv tajících při rektální teplotě,

kterými jsou například kakaové máslo nebo polyethylenglykoly.

Pro parenterální podání se použijí vodné suspenze, isotonické roztoky solí nebo sterilní a injikovatelné roztoky, které obsahují farmakologicky přijatelná dispergační činidla nebo solubilizační činidla, například propylenglykol nebo butylenglykol.

Pro přípravu vodného roztoku injikovatelného intravenózně může být takto použito korozpouštědlo: alkohol, jakým je ethanol, glykol, jakým je polyethylenglykol nebo propylenglykol, a hydrofilní povrchově aktivní činidlo, jakým je polysorbate 80. Za účelem přípravy olejového roztoku injikovatelného intramuskulárně může být účinná látka solubilizována triglyceridem nebo esterem glycerolu.

Pro transdermální podání lze použít náplasti ve vícevrstvé formě nebo zásobník, ve kterém je účinná látka ve formě alkoholického roztoku.

Účinná látka může být rovněž formulována ve formě mikrokapslí nebo mikrosfér, případně společně s jedním nebo několika nosiči nebo s jednou nebo několika přísadami.

Účinná látka může být rovněž ve formě komplexu s cyklodextrinem, například s α -, β - nebo γ -cyklodextrinem, 2-hydroxypropyl- β -cyklodextrinem nebo methyl- β -cyklodextrinem.

Jakožto formy přípravku s prolongovaným uvolňováním účinné látky, použitelného při léčení chronických onemocnění, mohou být použity implantáty. Tyto implantáty mohou být připraveny ve formě olejových suspenzí nebo ve formě suspenzí mikrosfér v isotonickém prostředí.

V rámci vynálezu jsou výhodnými aplikačními formami perorální formy.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétních provedení, přičemž tyto

příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Želatinová tobolka obsahující 0,1 mg (1Z,2E)-1-(2-fluor-fenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylamino-ethyl)-oximu

Sloučenina A	0,118 mg
Extrajemný krystalický monohydrát laktózy	99,132 mg
Modifikovaný kukuřičný škrob	25 mg
Bezvodá koloidní silika	0,11 mg
Stearát hořečnatý	0,64 mg
	125 mg

Směs uvedených látek je obsažena v bílé, opakní želatinové tobolce velikosti 0.

Příklad 2

Želatinová tobolka obsahující 1 mg (1Z,2E)-1-(2-fluor-fenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylamino-ethyl)-oximu

Sloučenina A	1,18 mg
Extrajemný krystalický monohydrát laktózy	451,42 mg
Modifikovaný kukuřičný škrob	114 mg
Bezvodá koloidní silika	0,5 mg
Stearát hořečnatý	2,9 mg
	570 mg

Směs uvedených látek je obsažena v bílé, opakní želatinové tobolce velikosti 0.

Příklad 3

Želatinová tobolka obsahující 5 mg (1Z,2E)-1-(2-fluor-fenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylamino-ethyl)-oximu

Sloučenina A	5,9 mg
Extrajemný krystalický monohydrát laktózy	446,7 mg
Modifikovaný kukuřičný škrob	114 mg
Bezvodá koloidní silika	0,5 mg
Stearát hořečnatý	2,9 mg
	570 mg

Směs uvedených látek je obsažena v bílé, opakní želatinové tobolce velikosti 0.

Příklad 4

Želatinová tobolka obsahující 10 mg (1Z,2E)-1-(2-fluor-fenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylamino-ethyl)-oximu

Sloučenina A	11,8 mg
Extrajemný krystalický mohohydrát laktózy	480,8 mg
Modifikovaný kukuřičný škrob	114 mg
Bezvodá koloidní silika	0,5 mg
Stearát hořečnatý	2,9 mg
	570 mg

Směs uvedených látek je obsažena v bílé, opakní želatinové tobolce velikosti 0.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití 1-(2-fluorfenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylaminoethyl)-oximu nebo některé z jeho farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu léčiv použitelných pro léčení syndromu krátkodobého zastavení dýchání při spánku.

2. Použití podle nároku 1 hemifumarátu (1Z,2E)-1-(2-fluorfenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylaminoethyl)-oximu.

3. Použití 1-(2-fluorfenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylaminoethyl)-oximu nebo některé z jeho farmaceuticky přijatelných solí pro přípravu léčiv použitelných pro léčení syndromu obstrukčního krátkodobého zastavení-omezení dýchání při spánku.

4. Použití podle nároku 3 hemifumarátu (1Z,2E)-1-(2-fluorfenyl)-3-(4-hydroxyfenyl)prop-2-en-1-on-O-(2-dimethylaminoethyl)-oximu.

Zastupuje: