

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1433

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.10.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/161864**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.08.2002**
(Věstník č. 8/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/41692**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/30338**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/192

A 61 K 31/085

A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

**NOBEX CORPORATION, Research Triangle Park,
NC, US;**

(72) Původce:

**Ekwuribe Nnochiri N., Cary, NC, US;
Dyakonov Tatyana A., Greensboro, NC, US;**

(74) Zástupce:

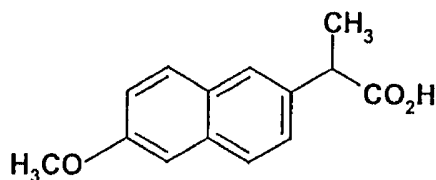
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Proléčivo na bázi 6-methoxy-2-naftyloctové
kyseliny**

(57) Anotace:

Poskytování proléčiv v terapeuticky účinném množství.
Farmaceutická směs zahrnující (I), kde R je vybráno ze skupiny zahrnující zbytky H a COR', kde R' je vybráno ze skupiny zahrnující zbytky C₁ až C₆ alkyly, (CH₂)_mO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_nO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_n(OCH₂H₄)_nONO₂ a (OCH₂H₄)_nO(CH₂)_n, kde m je 2 až 4 a n a p jsou 1 až 4 nebo je R terapeuticky aktivní složka.



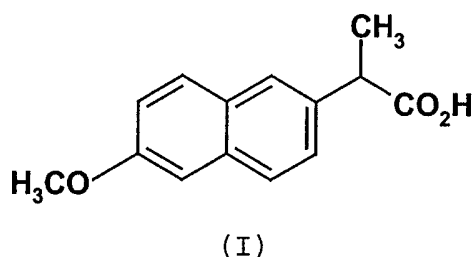
(I)

Proléčiva 6-methoxy-2-naftyloctové kyseliny

Oblast techniky a dosavadní stav techniky.

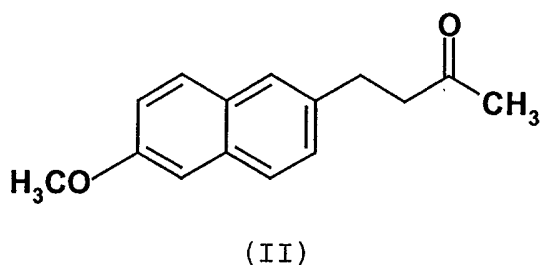
Předkládaný vynález se týká farmaceutických směsí pro ošetření zánětů v lidském těle, které obsahují sloučeniny, které jsou proléčivy 6-methoxy-2-naftyloctové kyseliny (dále označené 6MNA).

Použití různých derivátů naftalenu k ošetřování zánětů a různých revmatických a artritických stavů je známo. Například použití Naproxenu, sloučeniny chemického vzorce I



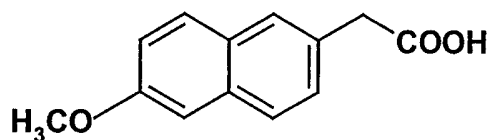
jak je popsáno v US Patentu číslo 4 009 197, Fried a kol. Sloučenina I může nicméně způsobit podráždění gastrointestinálního traktu při dávkování pouze mírně vyšším, než je léčebná dávka.

Dalším naftalenovým derivátem je Nabumeton, sloučenina chemického vzorce II



jak je popsáno v US Patentech číslo 4 061 779 a 4 420 639, Lake a kol.

Nabumeton způsobuje inhibici cyklooxygenázy, enzymu, který je odpovědný za tvorbu prostaglandinů, které jsou zprostředkovateli zánětů. Nabumetone je proléčivo, které podléhá hepatické biotransformaci na aktivní složku, 6-methoxy-2-naftyloctovou kyselinu, sloučeninu chemického vzorce III



(III)

(Haddock R.E. a kol., Metabolismus Nabumetonu (BRL 14777, různé zdroje, Xenobiotica; 14(4): 327-337 (1984)). Nabumeton je komerčně dostupný jako Rafen (Smithkline Beecham, Inc.). Avšak pouze 35 % orálně podaného Nabumetonu je transformováno *in vivo* na 6MNA.

Z tohoto důvodu je předmětem předkládaného vynálezu poskytování 6MNA proléčiv, které jsou snadněji transformovatelné na 6MNA než Nabumeton. Je obecně známo, že zdokonalení schopnosti těla hydrolyzovat a solubilizovat proléčiva může přispívat k této transformaci. Je tedy dalším předmětem předkládaného vynálezu zdokonalit hydrolýzu a solubilitu proléčiva pro zajištění lepší transformace na 6MNA.

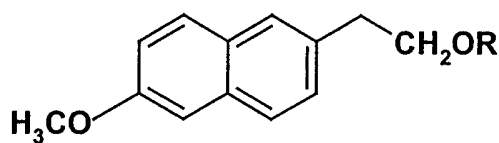
Další problém týkající se 6MNA a jeho proléčiv je, že přítomnost aktivní složky ve formě karboxylové kyseliny může způsobit podráždění žaludku a/nebo tvorbu vředů. Dalším

předmětem předkládaného vynálezu je příprava proléčiv 6MNA, které obsahují sníženou tendenci k podráždění žaludku.

Podstata vynálezu

Jak je popsáno výše, předkládaný vynález poskytuje terapeuticky účinné množství proléčiv 6MNA. Proléčiva předkládaného vynálezu jsou použitelná pro ošetření zánětů v lidském těle a vykazují analgetické a antipyretické vlastnosti.

Farmaceutická směs podle předkládaného vynálezu obsahuje sloučeninu obecného chemického vzorce IV



(IV)

kde R je vybráno ze skupiny obsahující zbytky H a COR', kde R' je vybráno ze skupiny obsahující zbytky C₁ až C₆ alkyly, (CH₂)_mO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_pO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_p, (OCH₂H₄)_pONO₂ a (OCH₂H₄)_pO(CH₂)_n, kde m je 2 až 4 a n a p jsou 1 až 4. Nebo je R terapeuticky aktivní složka.

Předcházející a další aspekty předkládaného vynálezu jsou podrobněji vysvětleny v detailním popisu vynálezu a příklady jsou uvedeny níže.

Krátký popis obrázku

Obrázek 1 je graf, který ukazuje plazmatickou úroveň Příkladu 1 v porovnání s Nabumetonem.

Detailní popis vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje různé formy a neměl by být nijak omezen. Tyto provedení předkládaného vynálezu jsou poskytnuty tak, aby prezentace byla důkladná a kompletní a plně zahrnovala rámec předkládaného vynálezu odborníkům.

Použitá terminologie v popisu předkládaného vynálezu není za účelem popisu jednotlivých provedení nijak limitována dosahem vynálezu. Jak je použito v popisu předkládaného vynálezu a v připojených patentových nárocích, singulární formy (jednotná čísla) jsou zamýšlena tak, že zahrnují i plurální formy (množná čísla), pokud kontext jasně nenaznačuje něco jiného.

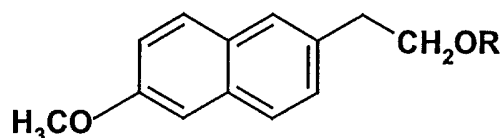
Pokud není jinak definováno, všechny technické a vědecké pojmy použité v předkládaném vynálezu mají stejný význam jako obecně požívané pojmy známé odborníkům, kterým předkládaný vynález náleží. Všechny publikace, žádosti o udělení patentů, patenty a ostatní literatura zde zmíněná je zahrnuta v literatuře v celém svém znění.

„Terapeuticky účinné množství“ podle předkládaného vynálezu je množství nezbytné k prevenci, zbrždění nebo ke snížení závažnosti zánětu a zahrnuje také množství nezbytně nutné ke zvýšení normální fyziologické funkce.

Jak je uvedeno, „farmaceuticky přijatelná“ složka (jako je sůl, nosič, excipient nebo rozpouštědlo) je formulována podle

předkládaného vynálezu jako složka, která a) je kompatibilní s ostatními složkami, na tomto místě ve smyslu možnosti kombinace s 6MNA proléčivem podle předkládaného vynálezu bez eliminace biologické aktivity 6MNA proléčiva, b) je vhodná k použití pro zvířata (ale například i pro lidi) bez nadměrných nežádoucích vedlejších efektů, jako jsou toxicita, dráždivost a alergické reakce. Tyto vedlejší efekty jsou nadměrné, pokud jejich nebezpečí převáží prospěšné účinky farmaceutických směsí.

Farmaceutická směs podle předkládaného vynálezu obsahuje sloučeninu obecného chemického vzorce IV

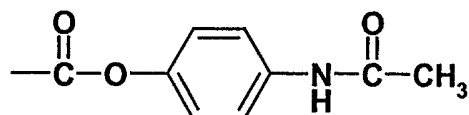


(IV)

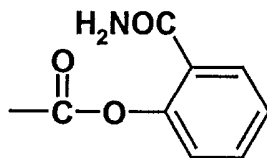
kde R je vybráno ze skupiny obsahující zbytky H a COR', kde R' je vybráno ze skupiny obsahující zbytky C₁ až C₆ alkyly, (CH₂)_mO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_pO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_p, (OCH₂H₄)_pONO₂ a (OCH₂H₄)_pO(CH₂)_n, kde m je 2 až 4 a n a p jsou 1 až 4. Nebo je R terapeuticky aktivní složka.

V preferované stavbě podle předkládaného vynálezu je R vodík. Tato směs je rovnou převedena na aktivní léčivo 6MNA.

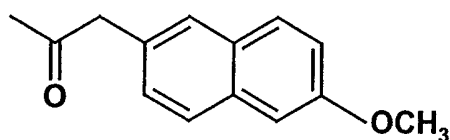
V předkládaném vynálezu může být R terapeuticky účinná aktivní složka. Poté je R vybráno ze skupiny obsahující zbytky V, VI, VII a VIII



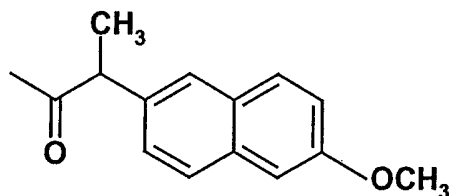
V



VI



VII



VIII

Složení proléčiva obsahující terapeuticky aktivní složku podle předkládaného vynálezu je výhodně použito k léčení zánětů a vykazuje také analgetické a pyretické účinky. Proléčivo 6MNA podle předkládaného vynálezu může být podáno s ostatními sloučeninami použitelnými v léčení zánětů i bolesti. Ostatní sloučeniny mohou být podány souběžně. Použití termínu „souběžně“ znamená účinně ve stejném čase, se smyslem vytvořit kombinovaný efekt (tj. souběžně znamená simultánně, nebo jeden nebo více jevů vyskytujících se před nebo po sobě v krátkém časovém intervalu).

Podle předkládaného vynálezu podání dvou nebo více sloučenin „v kombinaci“ znamená, že dvě sloučeniny jsou podány tak, aby během biologického efektu jedné sloučeniny byla podána druhá. Dvě sloučeniny mohou být podány simultánně (tj. současně) nebo postupně. Současné podání může být provedeno smísením sloučenin před podáním nebo podáním sloučenin ve stejný čas, ale s rozdílnými anatomickými stránkami jejich použití nebo různými cestami podání.

Slovní spojení „souběžné podání“, „podání v kombinaci“, „simultánní podání“ a „podáno souběžně“ podle předkládaného vynálezu jsou zaměnitelná navzájem a znamenají, že sloučeniny jsou podány ve stejném časovém intervalu nebo bezprostředně jedna po druhé. V neposlední řadě mohou být dvě sloučeniny podány tak, aby byly výsledky působení pozorovány ve stejném časovém intervalu a byly od sebe nerozeznatelné, pokud byly podány ve stejném čase.

Předkládaný vynález se hlavně týká ošetřování lidských příjemců, ale předkládaný vynález může být také použit pro ošetřování zvířat, zvláště savců, jako jsou myši, krysy, psi, kočky, hospodářská zvířata a koně pro veterinářské účely, pro vyhodnocování léčiv a k jejich vývojovým účelům.

Proléčiva 6MNA podle předkládaného vynálezu mohou, jak je poznamenáno výše, být připravena ve formě jejich farmaceuticky přijatelných solí. Farmaceuticky přípustné soli jsou soli, které neztratily požadovanou biologickou aktivitu původní sloučeniny a nemají nežádoucí farmaceutický efekt. Příklady takových solí jsou a) soli kyselin odvozené od anorganických kyselin, například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, dusičná a pod.; soli odvozené od organických kyselin, jako jsou například octová kyselina, šťavelová kyselina, kyselina vinná, jantarová kyselina, malonová kyselina, askorbová kyselina, benzoová

kyselina methansulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, naftylsulfonová kyselina, kyselina polygalakturonová a pod.; b) soli odvozené od elementárních iontů jako jsou chloridy, bromidy, jodidy; c) soli odvozené od bazí, jako jsou amonniové soli, soli alkalických kovů jako jsou sodík a draslík, kovy alkalických zemin jako jsou vápník a hořčík a soli organických bazí jako jsou dicyklohexylamin a N-methyl-D-glutimin.

Proléčiva 6MNA popsaná výše byly vyvinuty pro podání s farmaceutickým nosičem podle známých technik. Například jak je popsáno v Remington, *The Science And Practice of Pharmacy* (9th Ed. 1995).

Při výrobě farmaceutických přípravků podle předkládaného vynálezu, proléčivo (zahrnující jeho fyziologicky přijatelné soli) je obvykle smíšeno, mezi jiným s přijatelnými nosiči. Nosiče musí být samozřejmě přijatelné ve smyslu být kompatibilní s ostatními složkami v přípravku a nesmí být pro pacienta škodlivé. Nosiče mohou být kapalné nebo pevné, nebo obojí, ale výhodně takové, aby se sloučeninou tvořily jednotný celek. Například tableta může obsahovat 0,01 nebo 0,5 % až 95 nebo 99 % hmotnosti 6MNA proléčiva. Jedno nebo více 6MNA proléčiv může být obsaženo v přípravku podle předkládaného vynálezu. Přípravky mohou být připraveny jakoukoliv známou farmaceutickou technikou, skládající se z mixování jednotlivých komponent, volitelně zahrnujících jednu nebo více aktivních složek.

Předkládaný vynález zahrnuje přípravky pro orální, rektální, místní, podjazykové, vaginální, mimostřevní, intramuskulární, nitrokožní, povrchové a transdermální podání, ačkoli nejvhodnější cesta v daném případě závisí na povaze a závažnosti léčeného onemocnění a na povaze konkrétního proléčiva 6MNA, které je použito.

Přípravky vhodné pro ústní podání mohou být předloženy v podobě kapsulí nebo tablet, které obsahují předem určené množství proléčiva 6MNA; jako prášky nebo granule; jako roztoky nebo suspenze a vodné nebo bezvodé kapaliny; jako olejovitě-vodné nebo vodně-olejovité suspenze. Tyto přípravky mohou být připraveny jakýmkoliv farmaceutickým způsobem, který zahrnuje sdružení proléčiva 6MNA a vhodného nosiče (který smí obsahovat jednu nebo více doplňkových složek popsaných výše). Obecně jsou přípravky podle předkládaného vynálezu vyrobené jednotně a dokonale smísením proléčiva 6MNA s kapalným nebo nakonci oddělitelným prvním nosičem, nebo oběma, pokud je nutné a tvarováním výsledné směsi. Například, tablety mohou být vyrobeny stlačením nebo lisováním prášku nebo granulí obsahujících proléčivo 6MNA, obvykle s jednou nebo více doplňkovými složkami. Stlačené tablety mohou být připraveny stlačením ve vhodném zařízení, sloučeniny ve volné tekoucí formě jako jsou prášky nebo granule jsou obvykle mixovány s pojivem, lubrikantem, inertním rozpouštědlem a/nebo povrchově aktivním/disperzním činidlem. Lisované tablety mohou být připraveny slisováním ve vhodném lisovacím zařízení, práškovitá sloučenina je zvlhčena inertním kapalným pojivem.

Přípravky vhodné pro podjazykové podání jsou pastilky skládající se z proléčiva 6MNA a ochucené báze, obvykle sacharózy a arabské gumy nebo klovatiny; a pastilky obsahující sloučeninu v inertní bázi jako je želatina a glycerín nebo sacharoza a klovatina.

Přípravky předkládaného vynálezu vhodné pro mimostřevní podání obsahují sterilní bezvodé injekční roztoky proléčiva 6MNA. Přípravky jsou výhodně izotonické s krví zamýšleného příjemce. Tyto přípravky mohou obsahovat antioxidanty, pufrý, bakteriostatika a rozpouštědla, která učiní přípravek izotonickým s krví zamýšleného příjemce. Vodné a bezvodé sterilní suspenze mohou obsahovat suspenzní činidla a

zahušťovací činidla. Přípravky mohou být předloženy ve formě jednodávkových nebo vícedávkových balení, například v uzavřených ampulkách nebo lahvičkách a měly by být uloženy za sublimačně sušených podmínek, požadujících pouze přidání sterilního kapalného nosiče, například slané roztoku nebo sterilizované vody bezprostředně před použitím.

Nouzové injekční roztoky mohou být připraveny ze sterilizovaných prášků, granulí nebo tablet výše popsaného druhu. Například, podle předkládaného vynálezu bylo ustanoveno, že injekční, stabilní a sterilní směsi obsahující sloučeninu obecného vzorce I, nebo její sůl, v jednotné dávce jsou obsaženy v uzavřených nádobkách. Sloučenina nebo sůl dodaná ve formě lyofilizátu je schopna s vhodným farmaceuticky přípustným nosičem vytvořit kapalnou směs vhodnou k vstříknutí do subjektu. Jednotná dávka se obvykle skládá z 10 mg až 10 g sloučeniny nebo její soli. Pokud je sloučenina nebo sůl ve vodě nerozpustná, je použito účinné množství emulgačního činidla, které je fyziologicky přípustné, v účinném množství k emulgaci sloučeniny nebo její soli ve vodném nosiči. Jedno z možných emulgačních činidel je fosfatidyl cholin.

Přípravky vhodné k rektálnímu podání jsou výhodně zastoupeny (jako jednotné dávky) čípky. Tyto čípky mohou být připraveny smísením 6MNA proléčiva s jedním nebo více konvenčními pevnými nosiči, například kakaovými boby a poté tvarováním výsledné směsi.

Přípravky vhodné pro aplikaci na kůži jsou vhodně ve formě mastí, krémů, past, gelů, sprejů, aerosolů nebo olejů. Nosiče, které mohou být použity zahrnují vazelínu, lanolin, polyethylen glykoly, alkoholy a různé transdermální prostředky pro vylepšení přípravku a kombinace dvou nebo více těchto nosičů.

Přípravky vhodné pro transdermální podání jsou zastoupeny náplastěmi, které jsou schopné zůstat v dokonalém kontaktu s pokožkou příjemce v dlouhotrvajícím časovém intervalu. Přípravky vhodné pro transdermální podání mohou být dodány iontoforézou, (například *Pharmaceutical Research* 3 (6):318 (1986)) a obvykle mají formu zvoleného pufrovaného roztoku proléčiva 6MNA. Vhodné přípravky obsahují citráty nebo bis/tris pufry (pH 6) nebo směsi ethanol/voda a obsahující 0,1 až 0,2 M aktivní složky.

Terapeuticky účinné množství jakéhokoliv proléčiva 6MNA, při použití v rozsahu podle předkládaného vynálezu, se bude lišit sloučenina od sloučeniny a pacient od pacienta a bude záviset na různých faktorech jako je věk, stav pacienta a způsob podání. Některé dávky mohou být stanoveny podle běžných farmaceutických procedur známých odborníkům.

Terapeuticky účinná dávka každé specifické sloučeniny, při použití v rozsahu podle předkládaného vynálezu, se bude lišit sloučenina od sloučeniny a pacient od pacienta a bude záviset na různých faktorech jako je věk, stav pacienta a způsobu podání. Aby dávka 0,1 až 50 mg/kg vykazala terapeutický účinek byla pro všechny váhy kalkulována na základě váhy proléčiva 6MNA, zahrnující také jeho soli. Obavy z toxicity ve velkém měřítku mohou být omezeny intravenózními dávkami na nižší úrovni jako je 10 mg/kg, pro všechny váhy vypočteno na základě aktivní složky, zahrnující také soli. Dávka 10 mg/kg až 50 mg/kg může být podána orálně. Obvykle je dávka 0,5 mg/kg až 5 mg/kg podávána intramuskulárními injekcemi. Dávky jsou podávány obvykle jednou denně po dobu tří týdnů nebo jinak, za podmínek lékařské kontroly. Nižší dávky podané méně často mohou být použity pro prevenci nebo pro snížení možnosti výskytu infekce.

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1: Syntéza 2-(methoxynaft-2-yl)ethanolu**

6MNA (1g, 0,0046 mol) byla suspendována v bezvodém THF a byla ochlazená v ledové lázni. K roztoku byla přidána suspenze BH_3 (1 M roztok v THF, 5 ml). Reakční směs byla míchána 3 h a poté byla přidána destilovaná voda a uhličitán sodný. THF byl odstraněn a vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem, promyta vodou, sušena síranem sodným, filtrována, odpařena za sníženého tlaku a sušena ve vakuu.

Výtěžek 93%. Bod tání 110-113 °C. Produkt byl dále podroben elementární analýze, IR, MS, NMR.

MS: 202,10

IR (cm^{-1})

Elementární analýza: C 56,18; H 4,28; N 4,03

NMR ^1H

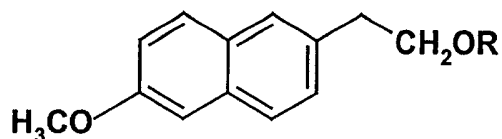
Analýza krevních vzorků krys po orálním podání ukazuje konverzi sloučeniny z Příkladu 1 na aktivní proléčivo 6MNA. Příklad 1 je otok končetiny krysy, kdy se dosahuje inhibice 67,5 % v porovnání s 60,0 % pro Nabumeton. Obrázek 1 ukazuje vyšší plazmatickou úroveň, s mnohem rychlejším počátkem, kterého bylo dosaženo v Příkladu 1 v porovnání s Nabumetonem.

Analýza krevních vzorků krys po orálním podání ukazuje konverzi sloučeniny z Příkladu 1 na aktivní proléčivo 6MNA.

Výše zmíněné slouží pro ilustraci předkládaného vynálezu a nemělo by být chápáno jako omezení předkládaného vynálezu. Vynález je přesně vymezen následujícími patentovými nároky, jejichž ekvivalenty zde již byly zahrnuty.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická směs pro ošetření zánětů v lidském těle, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného chemického vzorce IV

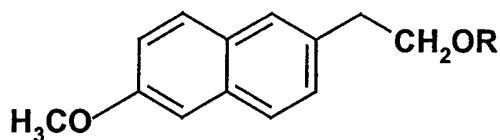


(IV)

kde R je vybráno ze skupiny zahrnující zbytky H a COR', kde R' je vybráno ze skupiny zahrnující zbytky C₁ až C₆ alkyly, (CH₂)_mO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_pO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_p, (OCH₂H₄)_pONO₂ a (OCH₂H₄)_pO(CH₂)_n, kde m je 2 až 4 a n a p jsou 1 až 4 nebo R je terapeuticky aktivní složka.

2. Farmaceutická směs podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R je vodík.

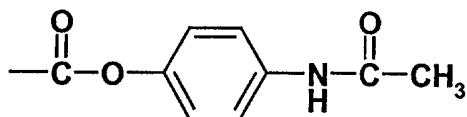
3. Farmaceutická směs v y z n a č u j í c í s e t í m, že je použita pro ošetření lidských zánětů a že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného chemického vzorce IV



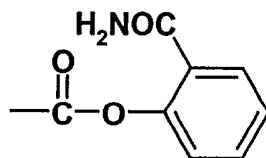
(IV)

kde R je terapeuticky aktivní složka.

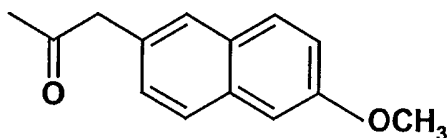
4. Farmaceutická směs podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R je vybráno ze skupiny obsahující zbytky V, VI, VII a VIII



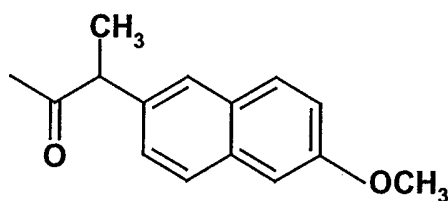
V



VI

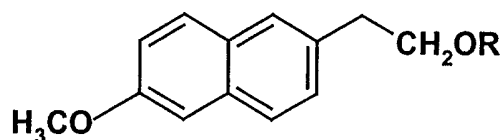


VII



VIII

5. Způsob, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je podáno terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce IV k ošetření zánětů



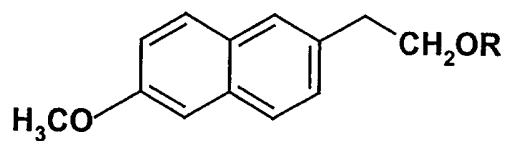
(IV)

kde R je vybráno ze skupiny obsahující zbytky H a COR', kde R' je vybráno ze skupiny obsahující zbytky C₁ až C₆ alkyly, (CH₂)_mO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_pO(CH₂)_n, (CH₂)_m(OC₂H₄)_p, (OCH₂H₄)_pONO₂ a

$(\text{OCH}_2\text{H}_4)_p\text{O}(\text{CH}_2)_n$, kde m je 2 až 4 a n a p jsou 1 až 4 nebo R je terapeuticky aktivní složka.

6. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že R je vodík.

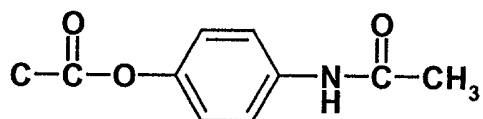
7. Způsob, vyznačující se tím, že je použit pro ošetření lidských zánětů a obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného chemického vzorce IV



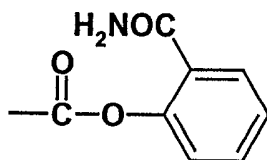
(IV)

kde R je terapeuticky aktivní složka.

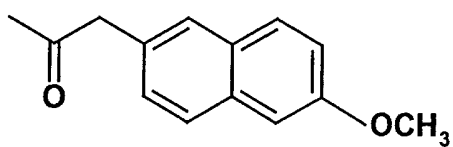
8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že R je vybráno ze skupiny obsahující zbytky V, VI, VII a VIII



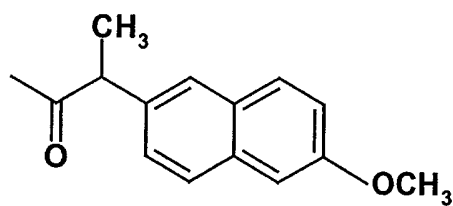
V



VI



VII



VIII

Figure 1

