

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 618

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.08.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/056203**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/17018**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/08525**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/381

A 61 P 7/02

(71) Přihlašovatel:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:

Lakshmanan Mark Chandrakant, Zionsville, IN, US;

(74) Zástupce:

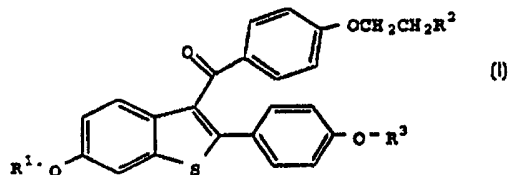
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob snižování počtu krevních destiček

(57) Anotace:

Způsob bezpečného snižování počtu krevních destiček u člověka, který zahrnuje podání člověku, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 a R^3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina nebo -CO(alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku) nebo -COAr skupina, kde Ar je popřípadě substituovaná fenylová skupina; R^3 je vybrán ze skupiny sestávající z pyrrolidinu, piperidinu a hexamethyleniminoskupiny; nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.



Způsob snižování počtu krevních destiček

Oblast techniky

Tento vynález poskytuje způsoby pro snižování počtu krevních destiček u člověka, obzvláště u postmenopauzálních žen.

Dosavadní stav techniky

Krevní destičky jsou jedním z hlavních buněčných typů vyskytujících se v krvi a jsou zásadní pro zachování normální hemostázy. Krevní destičky jsou odvozeny od kmenových buněk kostní dřeně a obvykle se nachází buď v krevním oběhu nebo jsou sekvestrovány ve slezině. Normální počet krevních destiček v krvi člověka je okolo 150 000 až 400 000 na 1 ml; stav, kdy počet krevních destiček poklesne podstatně pod tuto hranici se nazývá trombocytopenie, naopak nadbytek krevních destiček se nazývá trombocytosa nebo trombocytémie.

Hlavní funkcí krevní destičky je kontrola krvácivosti a ucpání jakékoliv ruptury cévy vytvořením krevní sraženiny. Krevní destička funguje nejen jako integrální strukturální element krevní sraženiny, ale odpovídá také na podmínky okolního prostředí a reaguje uvolňováním značného množství mediátorů, které ovlivňují okolní buňky a tkáně. Při vzniku patologické situace, například při obnažení kolagenních vláken nebo bazální membrány, dochází k adhezi krevních destiček, jejich vzájemné agregaci a degranulaci granulí obsahujících mediátory jako ADP, mitogeny hladkého svalů, prostaglandiny, tromboxany, katecholaminy, faktory srážení

a jim podobné. Tyto mediátory nejen spustí další agregaci destiček a tvorbu krevní sraženiny, ale ovlivní také hladké svalové buňky tak, že zapříčiní jejich kontrakci a proliferaci. Navíc tyto mediátory ovlivňují další cirkulující buňky jako lymfocyty a buňky zánětu, což může vést k biologickým následkům zcela odlišným od tvorby krevní sraženiny. Mnohé z těchto dalších následků jsou patologické.

Pro hemostázu je nezbytné, aby bylo pro proces srážení k dispozici dostatečné množství krevních destiček. Selhání systému srážení krve se obvykle považuje za velmi vážný a život ohrožující stav. Při stavech, kdy poklesne počet krevních destiček pod hodnotu 100 000 na 1 ml, vzniká důvod pro znepokojení a to může znamenat terapeutickou intervenci. Počty krevních destiček nižší než 40 000 jsou na prahu spontánního krvácení a musí být agresivně zaléčeny, obvykle infusemi destiček. Takovýto pokles počtu krevních destiček může nastat u onkologických pacientů léčených cytotoxickými přípravky nebo zářením, u pacientů traumatologických, zejména s popáleninami, nebo u pacientů s abnormalitami imunitního systému (pro další informace viz například „Harrison's Principles of Internal Medicine“, 9. vyd., kapitola 54, str. 273 až 276, kapitola 361, str. 1555 až 1557, vydavatel K. J. Isselbacher a kol., McGraw-Hill Book Co., NYC (1980) a odkazy v tomto spisu uvedené).

Nicméně paradoxně k faktu, jak důležité a nezbytné krevní destičky jsou, mohou často přispívat k mnohým škodlivým stavům. Účastní se například, a pravděpodobně zapříčiňují neadekvátní trombotické příhody, jako je uzávěr arterií a cév, což vede ke vzniku ischemických příhod a tkáňového poškození. Neadekvátní aktivace krevních destiček může přímo ohrožovat život a v medicíně existují početné

stavy, které zvyšují riziko těchto aktivací, například u pacientů trpících atherosklerosou, pacientů v rekonvalescenci po operaci nebo traumatu, pacientů v rekonvalescenci po angioplastice a jim podobné. Jeden ověřený způsob snižování rizika těchto neadekvátních aktivací je snížení celkového počtu normálních krevních destiček v cirkulaci. V nedávné klinické zprávě bylo ukázáno, že existuje přímá korelace mezi počtem destiček a jejich funkcí a smrtelným onemocněním koronárních tepen, tj. pacienti s nejvyšším počtem krevních destiček a agregabilitou podléhají nejpravděpodobněji. Proto se zdá logické, že přípravek snižující počet krevních destiček by měl vykazovat pozitivní účinek na prevenci koronárních onemocnění (viz E. Thaulow a kol., „Blood Platelet Count and Function Are Related to Total and Cardiovascular Death in Apparently Healthy Men“, *Circulation*, 84(2), 631 až 617 (1991) a L. Wilhelmsen, „Thrombocytes and Coronary Heart Disease“, *Circulation*, 84(2), 936 až 937 (1991)).

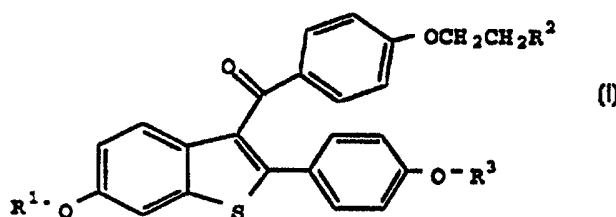
Ačkoliv se zdá, že příznivý účinek redukce počtu krevních destiček je dostatečný, je kriticky důležité, aby snížení počtu destiček nezpůsobilo trombocytopenii. Ideální přípravek by mohl snižovat počet krevních destiček, aniž by došlo ke snížení příslušné účinnosti srážení krve, to například znamená, že počet krevních destiček by mohl zůstat v normálním rozmezí.

Nedávno byla provedena klinická studie, která demonstrovala snížení počtu krevních destiček u žen, které berou sloučeninu tamoxifen. Nicméně tamoxifen je známý pro své hlavní estrogen-agonistické vlastnosti, obzvláště na dělohu, a proto by byl méně než ideální přípravek (viz P.M. Mannucci a kol., „Effects of Tamoxifen on Measurement of Haemostasis in Healthy Women“, *Arch. Internal Medicine*,

156, 1806 až 1810 (9. září 1996)).

Podstata vynálezu

Přítomný vynález poskytuje způsoby pro snižování počtu krevních destiček u člověka, které zahrnují podání člověku, který to potřebuje, účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I)



kde

R^1 a R^3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina nebo $-CO$ (alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku), nebo $-COAr$ skupina, kde Ar je popřípadě substituovaná fenylová skupina;

R^3 je vybrán ze skupiny sestávající z pyrrolidinu, piperidinu a hexamethyleniminoskupiny; nebo

její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Detailní popis vynálezu

Přítomný vynález se týká zjištění, že vybraná skupina 2-arylbenzo[b]thiofenů (sloučenin obecného vzorce I) je vhodná pro snižování počtu krevních destiček.



Obecné pojmy používané pro popis sloučenin zde popisovaných mají své obvyklé významy. Například „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ znamená přímé nebo rozvětvené alifatické řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku zahrnující metylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, pentylovou skupinu, hexylovou skupinu a jim podobné.

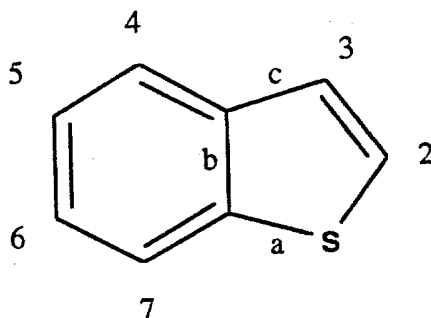
Pojem „substituovaná fenylová skupina“ znamená fenylovou skupinu jako takovou nebo mající jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupiny, nitro skupiny, atomu chloru, atomu fluoru nebo tri(chlor nebo fluor)metylové skupiny. „O-alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku navázanou prostřednictvím kyslíkového můstku, jako je methoxy skupina, ethoxy skupina, n-propoxy skupina, izopropoxy skupina a jim podobné.

Pojem „farmaceuticky přijatelná sůl“ znamená adiční soli buď s kyselinou nebo bází, o kterých je známo, že jsou netoxické a jsou běžně používány ve farmaceutické literatuře. Běžně používané adiční soli s kyselinou jsou anorganické soli vzniklé adicí kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny fosforité a jim podobných; nebo organické soli vzniklé adicí kyseliny octové, kyseliny mravenčí, kyseliny benzoové, kyseliny citrónové, kyseliny methansulfonové a jim podobných. Běžně používané adiční soli s bází jsou soli vytvořené hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, hydroxidem amonným, alkylaminy nebo aromatickými aminy a jim podobnými. Výhodná sůl podle přítomného

vynálezu je hydrochloridová sůl.

Pojem „solvát“ znamená molekulární komplex sloučeniny obecného vzorce I s jednou nebo více molekulami rozpouštědla. Tyto molekuly rozpouštědla budou takové, které se běžně uvádí ve farmaceutické literatuře a které neškodí příjemci, například voda, ethanol a jim podobné.

Sloučeniny podle přítomného vynálezu jsou deriváty centrálně situovaného atomu uhlíku, jako je například „-CO-“ část v obecném vzorci I, takže deriváty jsou methanony, například sloučenina A-CO-B by se nazývala [A][B]methanon. Další sloučeniny obecného vzorce I jsou deriváty benzo[b]thiofenu, který je pojmenován a očíslován podle kruhového indexu Americké chemické společnosti následujícím způsobem:



Proto hydrochlorid raloxifenu, který představuje výhodné provedení přítomného vynálezu, je sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 a R^3 jsou obě atom vodíku a R^2 je piperidylový kruh, jako její hydrochloridová sůl. Hydrochlorid raloxifenu je pojem hydrochloridu [2-(4-hydroxyfenyl)-6-hydroxybenzo[b]-3-thienyl][4-[2-(1-piperidyloxy)ethoxy]fenyl]methanonu.

Všechny sloučeniny používané ve způsobech a

prostředcích podle přítomného vynálezu mohou být připraveny postupy, které jsou například detailně popsány v US patentu č. 4 133 814 a US patentu č. 4 418 068, oba jsou v tomto spisu zahrnuty do odkazů. Obecně platí, že tento postup začíná s benzo[b]thiofenem obsahující 6-hydroxyskupinu a 2-(4-hydroxyfenylovou) skupinu. Výchozí sloučenina je chráněna, alkylována a ochrana sejmuta pro získání sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce I, které jsou estery karboxylových kyselin, mohou být připraveny způsoby popsány v US patentu č. 5 393 763, v tomto spisu zahrnutého do odkazů.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou členy skupiny sloučenin dříve známých jako antiestrogeny, které ale mají selektivní estrogen-agonistické a antagonistické farmakologické účinky. Například sloučeniny obecného vzorce I působí jako agonisté estrogenu při léčení patologických následků zapříčiněných ukončením menstruace u žen (viz Draper a kol., „Effects of Raloxifene (LY139481 HCl) on Biochemical Markers of Bone and Lipid Metabolism in Healthy Postmenopausal Women“, Hong Kong, Fourth Int'l. Symp. on Osteoporosis (29. březen 1993); US patenty č. 5 393 763, 5 464 845 a 5 391 557). U sloučenin obecného vzorce I se navíc ukázalo, že inhibují angiogenezi, viz US patent č. 5 610 166, který je v tomto spisu zahrnut do odkazu.

Pojem „účinné množství“, jak je v tomto spisu používán, znamená takové množství sloučeniny podle přítomného vynálezu, které je schopné bezpečně snížit počet krevních destiček u člověka, s výhodou u postmenopauzální ženy.

Pojem „snížování počtu krevních destiček“, jak je používán ve způsobech podle přítomného vynálezu, znamená

redukci počtu cirkulujících krevních destiček, aniž by byla dosažena hladina trombocytopenie (méně než 100 000 na 1 ml), která by potenciálně mohla zapříčinit vážné krvácivé příhody.

Pojmem „farmaceuticky přijatelný prostředek“ se míní, že nosič, ředidlo, rozpouštědlo, excipienty a soli musí být kompatibilní s aktivní složkou (sloučenina obecného vzorce I) prostředku a nesmí poškozovat příjemce takového prostředku.

Farmaceutické prostředky mohou být připraveny způsoby v oboru známými. Například sloučeniny podle přítomného vynálezu lze formulovat s běžnými excipienty, ředidly nebo nosiči, a formovat do tablet, kapslí a jim podobných forem. Příklady excipientů, ředidel a nosičů, které jsou pro tyto prostředky vhodné, zahrnují následující: plnidla a nastavovací přípravky, jako je škrob, cukry, mannitol a křemičité deriváty; pojící přípravky, jako je karboxymethylcelulóza a jiné deriváty celulózy, alginaty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčovací přípravky, jako je glycerol; přípravky podporující rozpadání, jako je agar agar, uhličitan vápenatý a hydrogenuhličitan sodný; přípravky pro řízení rozpouštění, jako je parafín; přípravky urychlující vstřebávání, jako jsou kvartérní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní přípravky jako je cetylalkohol, monostearat glycerolu; adsorpční nosiče, jako je kaolin a bentonit; a lubrikační přípravky, jako je mastek, stearat vápenatý a stearat hořečnatý a pevné polyethylglykoly. Konečné farmaceutické formy mohou být pilulky, tablety, prášky, pastilky, sirupy, aerosoly, sáčky, tobolky, elixíry, suspenze, emulze, masti, čípky, sterilní roztoky pro injekce nebo sterilně balené prášky, v závislosti na

typu používaného excipientu.

Konkrétní dávka sloučeniny obecného vzorce I nutná pro bezpečné snížení počtu krevních destiček podle přítomného vynálezu bude záviset na konkrétním příznaku a jeho závažnosti. Rozvahy jako dávka, cesta podání a frekvence dávkování jsou nejvhodněji provedeny ošetřujícím lékařem. Obecně platí, že uznané a účinné dávky pro perorální a parenterální podání budou od 10 do 800 mg, obvykleji mezi 20 a 100 mg. Obzvláště vhodná dávka je 60 mg za den perorální cestou, zejména u postmenopauzální ženy. Tyto dávky budou podány pacientovi, který léčbu potřebuje, jednou až třikrát za den, nebo tak často, jak je zapotřebí pro účinné a bezpečné snížení počtu krevních destiček.

Příklady provedení vynálezu

Prostředky, které následují, jsou uvedeny pro ilustraci, a nejsou v žádném případě zamýšleny jako omezení. Celkové množství účinných složek v těchto prostředcích zahrnuje 0,1 až 99,9 % hmotnostních prostředku. Pojem „účinná složka“ znamená sloučeninu obecného vzorce I, s výhodou hydrochlorid raloxifenu.

Prostředek 1: Želatinové kapsle

| Složka | Množství (mg/kapsle) |
|---|-------------------------|
| Aktivní složka | 50 až 600 |
| Škrob NF | 0 až 500 |
| Škrob jako volně tekoucí prášek | 0 až 500 |
| Silikonová tekutina | 0 až 15 |
| $350 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ | |

Složky se smíchají, prosejí skrze síto pro rozměr částic 0,300 mm a naplní do tvrdých želatinových kapslí.

Prostředek 2: Tablety

| Složka | Množství (mg/tableta) |
|--|--------------------------|
| Aktivní složka | 50 až 600 |
| Škrob | 10 až 50 |
| Mikrokryсталická celulóza | 10 až 20 |
| Polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě) | 5 |
| Natriumkarboxymethylcelulóza | 5 |
| Stearat hořečnatý | 1 |
| Mastek | 1 až 5 |

Aktivní složka, škrob a celulóza se smíchají, prosejí skrze síto pro rozměr částic 0,300 mm a důkladně promíchají. Roztok polyvinylpyrrolidonu se míchá s výslednými prášky, které se následně prosejí skrze síto pro rozměr částic 1,168 mm. Takto připravené granule se vysuší při teplotě 50 až 60 °C a prosejí se skrze síto pro rozměr částic 0,912 mm. K výše uvedeným granulím se přidá natriumkarboxymethylcelulóza, stearat hořečnatý a mastek, předem prosáté skrze síto pro rozměr částic 0,246 mm, přidá se k výše popsaným granulím a důkladně se promíchá. Výsledný materiál se stlačí v tabletovacím zařízení za účelem zisku tablet.

Prostředek 3: Aerosol

| Složka | % hmotnostní |
|----------------|--------------|
| Aktivní složka | 0,50 |

| | |
|---|--------|
| Ethanol | 29,50 |
| Vyháněcí látka (Propellant 22, chlordifluormethan) | 70,00 |
| Celkem | 100,00 |

Aktivní složka se smíchá s ethanolem a směs se přidá k části vyháněcí látky 22, ochladí se na teplotu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přenese se do plnicího zařízení. Požadované množství se následně naplní do nádoby z nerezavějící oceli a nařadí se zbývajícím množstvím vyháněcí látky. Poté se nádoba vybaví ventilovými jednotkami.

Prostředek 4: Suspenze

Každá ze suspenzí obsahuje 100 mg sloučeniny obecného vzorce I na 5 ml dávky.

| Složka | Hmotnost |
|-------------------------------|---------------|
| Aktivní složka | 100 mg |
| Natriumkarboxymethylcelulóza | 50 mg |
| Sirup | 1,25 ml |
| 0,1M roztok kyseliny benzoové | 0,10 ml |
| Ochucovadlo | podle potřeby |
| Barvidlo | podle potřeby |
| Čištěná voda do: | celkem 5 ml |

Sloučenina obecného vzorce I se proseje skrze síto pro rozměr částic 0,300 mm a smíchá se s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem, aby se vytvořila hladká pasta. Přidají se roztok kyseliny benzoové, ochucovadlo a barvidlo rozpuštěné ve vodě, a směs se důkladně míchá. Pro dosažení požadovaného objemu směsi se přidá další voda.

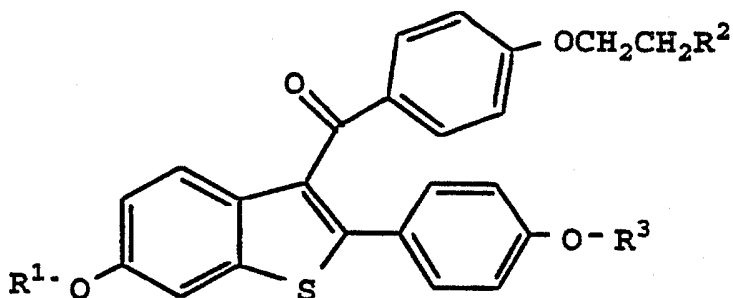
Stanovení

Vybere se 2043 zdravých postmenopauzálních žen. Tyto pacientky se náhodně rozdělí do kontrolní skupiny s 584 pacientkami a následující tři testované skupiny: 288 pacientek, kterým se podává 30 mg za den hydrochloridu raloxifenu; 584 pacientek, kterým se podává 60 mg za den hydrochloridu raloxifenu; a 590 pacientek, kterým se podává 120 nebo 150 mg za den hydrochloridu raloxifenu. Pacientky v kontrolní skupině dostávají denně perorálně placebo. Klinická studie trvá dva roky. Jako součást celkového vyšetřování pacientek se intervalově provádí různé klinické testy a měří se různé parametry. Mezi periodicky měřené parametry patří počet krevních destiček.

Porovnání výchozího počtu krevních destiček s konečnými hodnotami demonstruje snížení cirkulujících krevních destiček o 7 až 9 % u pacientek testované skupiny. V porovnání s kontrolní skupinou nebyly zaznamenány žádné epizody neobvyklého krvácení a počet krevních destiček nikdy neklesá pod hodnotu 100 000 na 1 ml.

P A T E T O V É N Á R O K Y

1. Způsob snižování počtu krevních destiček u člověka, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podá člověku, který to potřebuje, účinné množství sloučeniny obecného vzorce I



kde

R^1 a R^3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, methylová skupina nebo $-CO$ (alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku) nebo $-COAr$ skupina, kde Ar je popřípadě substituovaná fenylová skupina;

R^3 je vybrán ze skupiny sestávající z pyrrolidinu, piperidinu a hexamethyleniminoskupiny; nebo

její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, zmíněnou sloučeninou je hydrochlorid [2-(4-hydroxyfenyl)-6-hydroxybenzo[b]-3-thienyl][4-[2-(1-piperidyl)ethoxy]fenyl]methanonu.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že zmíněným člověkem je postmenopauzální žena.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že se sloučenina podá v množství 60 mg za den
perorální cestou.