

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 735

(13) Druh dokumentu: **B6**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-692**
(22) Přihlášeno: **24.08.1999**
(30) Právo přednosti: **26.08.1998 US 1998/97973**
(40) Zveřejněno: **13.02.2002**
(Věstník č. 02/2002)
(47) Uděleno: **14.05.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.07.2004**
(Věstník č. 7/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/US1999/019332**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/012078**

(51) Int. Cl. :⁷
A 61 K 31/216
A 61 K 31/137
A 61 K 31/167
A 61 P 11/00
A 61 P 11/06

(73) Majitel patentu:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US

(72) Původce:

Nieman Richard, Philadelphia, PA, US
Rebuck Anthony S., Collegeville, PA, US
Torphy Theodore J., Bryn Mawr, PA, US

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro léčbu plicní
nemoci**

(57) Anotace:

Je popsán farmaceutický prostředek pro léčbu plicní nemoci, který obsahuje účinné množství inhibitoru PDE4, účinné množství dlouhodobě působícího beta adrenergního bronchodilatátoru a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku. Prostředek je určen pro léčbu chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.

CZ 293735 B6

Farmaceutický prostředek pro léčbu plicní nemociOblast techniky

5

Tento vynález se týká farmaceutického prostředku pro léčbu plicních nemocí, zejména pro léčbu nebo profylaxi chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.

10 Dosavadní stav techniky

Identifikace nových terapeutických látek pro léčbu plicních nemocí je ztěžována skutečností, že za rozvoj nemoci odpovídají četné mediátory. Zdá se tedy nepravděpodobné, že eliminace účinků jediného mediátoru by mohla mít podstatný vliv na všechny tři složky chronického astmatu. Alternativou „mediátorového přístupu“ je regulace aktivity buněk odpovědných za patofyziologii této nemoci.

Jedním takovým způsobem je zvyšování hladin cAMP (cyklický adenosin 3',5'-monofosfát). U cyklického AMP bylo ukázáno, že je druhým poslem zprostředkovávajícím biologické odpovědi na širokou škálu hormonů, neurotransmiterů a léčiv (Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17 až 29, 1973). Když se příhodný agonista váže na specifické receptory na povrchu buňky, aktivuje se adenylátcykláza, která zrychlenou měrou konverguje Mg^{2+} -ATP na cAMP.

25 Cyklický AMP moduluje aktivity většiny, pokud ne všech, buněk, které přispívají k patofyziologii extrinzického (alergického) astmatu. Jako taková by zvýšená hladina cAMP navodila příznivé účinky včetně:

- 1) uvolnění hladké svaloviny dýchacích cest,
- 2) inhibice uvolnění mediátorů žírných buněk,
- 3) potlačení degranulace neutrofilů,
- 4) inhibice degranulace basofilů a
- 5) inhibice aktivace monocytů a makrofágů.

35 Sloučeniny, které aktivují adenylátcyklázu nebo inhibují fosfodiesterázu by tedy měly být účinné při potlačování nepříhodné aktivace hladké svaloviny dýchacích cest a široké škály buněk zánětu. Základním buněčným mechanismem pro inaktivaci cAMP je hydrolýza 3'-fosfodiesterové vazby jedním nebo více izoenzymy označovanými jako fosfodiesterázy cyklického nukleotidu (PDEs).

40 Bylo ukázáno, že určitý izoenzym fosfodiesterázy cyklického nukleotidu (PDE), PDE4, je odpovědný za odbourávání cAMP v hladké svalovině dýchacích cest buněk zánětu. (Torphy „Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents“ v publikaci New Drugs for Asthma, Barnes, vydavatel IBC Technical Services Ltd., 1989). Výzkum ukazuje, že inhibice tohoto enzymu vede nejen k relaxaci hladké svaloviny dýchacích cest, ale také potlačuje degranulaci žírných buněk, basofilů a neutrofilů spolu s inhibicí aktivace monocytů a neutrofilů. Navíc přínosné účinky inhibitorů PDE4 jsou výrazně potenciovány pokud je adenylátcyklázová aktivita cílových buněk zvýšena příhodnými hormony nebo autokoidy, což by byl případ in vivo. Inhibitory PED IV by tedy byly účinné v plicích, kde jsou hladiny prostaglandinu E_2 a prostacyklinu (aktivátory adenylát-cyklázy) zvýšeny. Takové sloučeniny by nabídly jedinečný přístup k farmakoterapii bronchiálního astmatu a měly by významnou terapeutickou výhodu oproti látkám v současnosti obchodovaným.

55 Navíc by mohlo být užitečné kombinovat způsoby léčby ve světle skutečnosti, že etiologie mnoha plicních chorob zahrnuje četné mediátory. V tomto vynálezu je poskytnuta kombinace

inhibitoru PDE 4 a inhalovaného dlouhodobě působícího beta agonisty pro léčbu plicních chorob, obzvláště COPD (chronické obstrukční pulmonární choroby) nebo astmatu.

5 Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je farmaceutický prostředek pro léčbu plicní nemoci, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje účinné množství inhibitoru PDE4, účinné množství dlouhodobě působícího beta adrenergního bronchodilatátoru a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

10

Podle výhodného provedení tohoto vynálezu farmaceutický prostředek obsahuje cis-[4-kyan-4-(3-cyklo-pentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát] nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, polymorf nebo hydrát a dlouhodobě působící beta-2 adrenergní bronchodilatátor, kterým je formoterol, metaproterenol nebo terbutalin, každý v účinném množství pro léčbu uvedené plicní nemoci, a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

15

Podle jiného výhodného provedení tohoto vynálezu farmaceutický prostředek pro léčbu plicní choroby je ve formě inhalovatelného prášku nebo je ve formě aerosolu, popřípadě jde o farmaceutický prostředek pro profylaxi plicní choroby, který je ve formě inhalovatelného prášku nebo je ve formě aerosolu.

20

Předmětem tohoto vynálezu je také prostředek definovaný výše, pro léčbu chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.

25 Dále se uvádí podrobnější popis tohoto vynálezu.

V prvním aspektu se tedy tento vynález týká prostředku pro léčbu plicní nemoci, zahrnujícího účinné množství inhibitoru PDE4, účinné množství dlouhodobě působícího beta adrenergního bronchodilatátoru a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

30

Způsob výroby prostředku, který je účinný pro prevenci symptomů léčby plicní nemoci, zahrnuje mísení účinného množství inhibitoru PDE4 a dlouhodobě působícího beta adrenergního bronchodilatátoru s farmaceuticky přijatelnou pomocnou látkou.

35

Kombinační terapie zamýšlená tímto vynálezem zahrnuje podávání inhibitoru PDE4 s dlouhodobě působícím beta adrenergním bronchodilatátorem k prevenci nástupu příhody plicní nemoci nebo k léčbě existujícího stavu. Sloučeniny mohou být podávány dohromady v jediné dávkové formě, nebo mohou být podávány v různých dávkových formách. Mohou být podávány ve stejný čas. Nebo mohou být podávány buď krátce po sobě nebo s delším časovým odstupem, tak, že jedno léčivo se podá ráno a druhé léčivo se podá večer. Kombinace se může použít profylakticky nebo po nástupu symptomů. V některých případech se může kombinace (se mohou kombinace) použít k prevenci rozvoje plicní nemoci nebo k zabránění poklesu funkce, jako je plicní funkce.

40

Inhibitorem PDE4 užitečným v tomto vynálezu může být jakákoli sloučenina, o níž je známo, že inhibuje enzym PDE4, nebo o níž je odhaleno, že působí jako inhibitor PDE4, a které jsou inhibitory pouze PDE4, nikoli sloučeniny, které inhibují jiné členy rodiny PDE, stejně jako PDE4. Obecně je výhodné použít antagonisty PDE4, které mají poměr IC_{50} okolo 0,1 nebo vyšší, pokud se týká IC_{50} pro katalytickou formu PDE4, která váže rolipram s vysokou afinitou děleno IC_{50} pro formu, která váže rolipram s nízkou afinitou.

45

50 Inhibitory PDE používané při léčbě zánětu a jako bronchodilatátory, léčiva jako theofylin a pentoxyfyllin, inhibují izoenzymy PDE bez rozdílu ve všech tkáních. Tyto sloučeniny vykazují vedlejší účinky, zjevně v důsledku toho, že neselektivně inhibují všech 5 tříd izoenzymů PDE ve všech tkáních. Takovými sloučeninami může být účinně léčen vybraný chorobný stav, ale mohou se objevit nežádoucí druhotné účinky, které, pokud by mohly být vyloučeny nebo minimali-

55

zovány, by zvýšily celkový terapeutický účinek tohoto přístupu k léčbě jistých chorobných stavů. Například klinické studie se selektivním inhibitorem PDE4 rolipramem, který byl vyvinut jako antidepresivum, ukazují, že má psychotickou aktivitu a vyvolává gastrointestinální účinky, např. pálení žáhy, nauzeu a zvracení.

5

Ukazuje se, že existují alespoň 2 vazebné formy na lidské monocytární rekombinantní PDE4 (hPDE4), na než se inhibitory váží. Jedním vysvětlením těchto pozorování je to, že hPDE4 existuje ve dvou odlišných formách. Jedna váže sloučeniny podobné rolipramu a denbufylinu s vysokou afinitou, zatímco druhá váže tyto sloučeniny s nízkou afinitou. Výhodnými inhibitory PDE4 pro použití v tomto vynálezu budou ty sloučeniny, které mají zdraví prospěšný terapeutický poměr, tj. sloučeniny, které preferenčně inhibují cAMP katalytickou aktivitu, kde je enzym ve formě, která váže rolipram s nízkou afinitou, čímž se sníží vedlejší účinky, které jsou zjevně spojeny s inhibicí té formy, která váže rolipram s vysokou afinitou. Jiným způsobem jak toto vyjádřit je, že výhodné sloučeniny budou mít poměr IC_{50} okolo 0,1 nebo vyšší, pokud se týká IC_{50} pro katalytickou formu PDE4, která váže rolipram s vysokou afinitou děleno IC_{50} pro formu, která váže rolipram s nízkou afinitou.

15

Příklady takových sloučenin jsou:

20

papaverin – 1-[(3,4-dimethoxyfenyl)methyl]-6,7-dimethoxyizochinolin,

trekvinsin – 2,3,6,7-tetrahydro-2-(mesitylimino)-9,10-dimethoxy-3-methyl-4H-primido[6,1-a]izochinolin-4-on,

25

dipyridamol – což je generický název pro 2,2',2'',2'''-[(4,8-dipiperidinopyrimido[5,4-d]-pyrimidin-2-6-diyl)dinitrilo]tetraethanol,

(R)-(+)-1-(4-brombenzyl)-4-[(3-cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,

30

(R)-(+)-1-(4-brombenzyl)-4-[(3-cyklopentyloxy)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidon,

3-(cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-1-[4-N'-(N2-kyan-S-methylizothioureido)benzyl]-2-pyrrolidon,

35

cis-[4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát],

cis-[4-kyan-4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)cyklohexan-1-ol],

(R)-(+)-ethyl-[[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetát] a

40

(S)-(-)-ethyl-[[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-yliden]acetát].

Nejvýhodnějšími jsou ty inhibitory PDE4, které mají poměr IC_{50} vyšší než 0,5 a obzvláště ty sloučeniny, které mají poměr vyšší než 1,0. Výhodnými sloučeninami jsou trekvinsin, dipyridamol a papaverin. Sloučeniny jako cis-[kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxylát], 2-methoxykarbonyl-4-kyan-4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)cyklohexan-1-on a cis-[4-kyan-4-(3-cyklopropylmethoxy-4-difluormethoxyfenyl)cyklohexan-1-ol] jsou příklady struktur, které se preferenčně váží na místo s nízkou afinitou a které mají poměr IC_{50} 0,1 nebo vyšší.

50

Odkazuje se na PCT/US94/06861 přihlášku publikovanou jako dokument WO 95/00139, pro způsoby a techniky, které lze použít k identifikaci sloučeniny, která má poměr vysoká/nízká IC_{50} 0,1 nebo vyšší, jak se odkazuje v následujícím odstavci.

Oněch několik specifických sloučenin uvedených výše, které nemají generický nebo obchodní název, se může připravit způsoby popsány v dokumentech WO 93/19748, WO 93/19759, WO 93/19751 a WO 93/19749. Každý z těchto dokumentů je zde zahrnut formou odkazu.

- 5 Beta adrenergní bronchodilatátor, ve skutečnosti β_2 -adrenergní agonisté, použitý v tomto vynálezu bude dlouhodobě působící sloučeninou. Jakákoli sloučenina tohoto typu může být použita v tomto kombinačním terapeutickém přístupu. Pojem dlouhodobě působící je míněno, že léčiva budou mít účinek na průduškách, který trvá okolo 6 hodin nebo více, v některých případech až 12 hodin. K ilustraci jisté resorcinoly, jako je metaproterenol, terbutalin a fenoterol, 10 mohou být při provádění tohoto vynálezu kombinovány s inhibitem PDE4. Dalšími příklady užitečných beta adrenergních bronchodilatátorů jsou třeba dvě strukturně příbuzné látky, albuterol (racemický (α^1 -[(terc.-butylamino)-methyl]-4-hydroxy-m-xylen- α,α' -diol)) a formoterol $(R^*, R^*)-(\pm)$ -N-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]-ethyl]fenyl]formamid/.

- 15 Metaproterenol je předmětem US patentu č. 3 341 594 a je komerčně dostupný pod obchodními názvy Alotec, Alupent, Metaprel nebo Novasmasol. Terbutalin je popsán v US patentu č. 3 938 838 a je komerčně dostupný jako Brethine od firmy Novartis. Příprava fenoterolu je popsána v US patentu č. 4 341 593. Prodává se pod několika obchodními názvy, včetně Airum, 20 Berotec, Dosberotec a Partusisten. Albuterol se prodává pod ochrannou známkou Proventil® firmy Schering Corporation. Formoterol je popsán v US patentu č. 3 994 974 a je komerčně dostupný pod názvy Atock a Foradil.

- Výhodnou kombinační terapií je kombinační terapie formoterolem a cis-[4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylátem]. 25

- Tato léčiva, beta agonisté, se obvykle podávají jako orální nebo nasální sprej nebo aerosol, nebo jako inhalační prášek. Obvykle se tato léčiva nepodávají systémově nebo v injekci. Inhibitory PDE4 se mohou podávat orálně nebo inhalačně (orálně nebo intranasálně). Tento vynález 30 zamýšlí buď současné podávání obou léčiv v jedné dodávací formě, jako je inhalátor, tj. vložení obou léčiv do stejného inhalátoru. Alternativně se může vložit inhibitor PDE4 do pilulek a ty se přibálí k inhalátoru, který obsahuje beta agonistu. Prostředky spadají do znalostí oboru.

- Zamýšlí se, že obě aktivní látky se budou podávat ve stejný čas nebo velmi těsně po sobě. 35 Alternativně může být jedno léčivo užito ráno a druhé později během dne. Nebo se jedno léčivo může užít dvakrát denně a druhé jednou denně, buď ve stejný čas při jednom z užití dvakrát za den nebo odděleně. Výhodně se obě léčiva užijí najednou.

- Předcházející sdělení a příklady jsou zamýšleny k ilustraci vynálezu, nikoli k jeho omezení. 40 Pokud jde o to, co si původci zde dále vyhražují, odkazuje se na patentové nároky.

45

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek pro léčbu plicní nemoci, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství inhibitoru PDE4, účinné množství dlouhodobě působícího beta adrenergního bronchodilatátoru a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku. 50

2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje cis-[4-kyan-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát] nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, polymorf nebo hydrát a dlouhodobě působící beta-2 adrenergní

bronchodilatátor, kterým je formoterol, metaproterenol nebo terbutalin, každý v účinném množství pro léčbu uvedené plicní nemoci, a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

- 5 3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 pro léčbu plicní choroby, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě inhalovatelného prášku.
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 pro léčbu plicní choroby, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě aerosolu.
- 10 5. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 pro profylaxi plicní choroby, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě inhalovatelného prášku.
- 15 6. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 pro profylaxi plicní choroby, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě aerosolu.
7. Prostředek podle nároku 2 nebo 3 pro léčbu chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.
- 20 8. Prostředek podle nároku 2 nebo 4 pro léčbu chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.
9. Prostředek podle nároku 2 nebo 5 pro profylaxi chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.
- 25 10. Prostředek podle nároku 2 nebo 6 pro profylaxi chronické obstrukční pulmonární choroby nebo astmatu.

30

Konec dokumentu
