

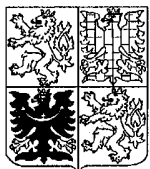
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 150

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.07.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.07.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9815383**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.09.2001**

(Věstník č. 9/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/16002**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/03717**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/537

A 61 P 25/18

A 61 P 25/28

(71) Přihlašovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;
SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, GB;

(72) Původce:

Cedar Eve Naomi, Harlow, GB;
McCafferty James P., Shamong, NJ, US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Lék pro léčbu psychóz nebo jiných
neuropsychiatrických příznaků u pacientů s
Alzheimerovou chorobou**

(57) Anotace:

Je popsáno použití [R-(Z)- α -(methoxyimino)- α -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.

Lék pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou

Oblast techniky

Vynález se týká použití [R-(Z)- α -(methoxyimino)- α -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.

Dosavadní stav techniky

Evropský patent EP-A-0 392 803 (Beecham Group p.l.c.) popisuje jisté azabicyklické sloučeniny, které posilují acetylcholinovou funkci cestou účinku na muskarinové receptory centrálního nervového systému, včetně [R-(Z)- α -(methoxyimino)- α -(1-azabicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu (sloučenina (I)) a farmaceuticky přijatelných solí, jejich použití při léčbě a/nebo profylaxi demence a způsoby, kterými se mohou takové sloučeniny připravit.

Dokumenty WO-93/17018 a WO-95/31456 popisují alternativní způsoby, kterými se může připravit sloučenina (I).

Nyní se zjistilo, že sloučeninu (I) je možno použít při léčbě příznaků psychóz, jako jsou mámení, halucinace a vzrušení a neuropsychiatrických příznaků, jako jsou úzkost, deprese, apatie, euforie, desinhibice, iritabilita a bloudivost u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování, jak jsou kategorizovány základními body v stupnici hodnocení Neuropsychiatric Inventory (NPI) (základ NPI>20 = těžký).

Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití [R-(Z) α -(methoxyimino)- α -(1-aza-bicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.

Předmětem tohoto vynálezu je také použití [R-(Z) α -(methoxyimino)- α -(1-aza-bicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu ve formě jeho farmaceuticky přijatelné soli, kterou je monohydrochlorid, pro výrobu léku pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.

Způsob léčení psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování zahrnuje podávání, tomuto pacientovi, účinného, netoxického množství sloučeniny (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučenina (I) může se silnými kyselinami tvořit adiční soli s kyselinami. Pod pojem farmaceuticky přijatelná sůl se zde také zahrnují solváty a hydráty.

Sloučenina (I) se výhodně podává v farmaceutické kompozici, která obsahuje sloučeninu (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, a farmaceuticky přijatelný nosič. Zmíněná farmaceutická kompozice, která obsahuje sloučeninu (I) nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, je určena pro použití při léčbě psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.

V přednostním aspektu se sloučenina (I) používá ve formě monohydrochloridu.

Kompozice mohou být ve formě tablet, kapslí, prášků, granulí, pastilek, čípků, rekonstituovatelných prášků nebo kapalných přípravků, jako jsou orální nebo sterilní parentální roztoky nebo suspenze.

Aby se dosáhlo jednoty podávání, dává se přednost tomu, že je kompozice ve formě jednotkové dávky.

Formami představujícími jednotkovou dávku pro orální podávání mohou být tablety a kapsle a mohou obsahovat běžné excipients jako jsou pojiva, například sirup, arabská guma, želatina, sorbitol, tragant nebo polyvinylpyrolidon; plnidla, například laktóza, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin; tabletovací maziva, například stearát hořečnatý; desintegranty, například škrob, polyvinylpyrolidon, natriumglykolát škrobu nebo mikrokrytalická celulóza; nebo farmaceuticky přijatelná zvlhčovačla jako je laurylsulfát sodný.

Pevné orální kompozice se mohou připravit běžnými metodami míchání, plnění, tabletování nebo podobnými. Opakované míchací operace se mohou použít k rozptýlení aktivní složky v těchto kompozicích, které používají velká množství plniv. Takové operace jsou ovšem v oboru běžné. Tablety mohou být podle způsobů dobře známých v normální farmaceutické praxi povlečené, zvláště enterickým povlakem.

Orální kapalně přípravky mohou být ve formě například emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo mohou být předkládány jako suché produkty pro rekonstituci s vodou nebo vhodným vehikulem před podáváním. Takové kapalně přípravky mohou obsahovat běžná aditiva jako jsou suspenzní činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulóza, želatina, hydroxyethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, gel stearátu hlinitého nebo hydrogenované jedlé tuky; emulgační činidla, například lecitin, sorbitanmonooleát nebo arabská guma; ne-vodná vehikula (která mohou obsahovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionovaný kokosový olej, olejnaté estery

25.03.01

jako jsou estery glycerinu, propylenglykolu nebo ethylalkoholu; konzervační činidla, například methyl- nebo propyl-p-hydroxybenzát nebo kyselina sorbová; a pokud je to žádoucí, běžné příchuti nebo barviva.

Pro parentální podávání, se připravují formy kapalných jednotkových dávek, použitím sloučeniny a sterilního vehikula, a v závislosti na použité koncentraci, se mohou ve vehikulu buď suspendovat nebo rozpustit. Při přípravě roztoků pro injekce se sloučenina může rozpustit ve vodě a sterilizovat filtrací před plněním do vhodné lékovky nebo ampule, která se potom zaplombuje. Výhodně, mohou být ve vehikulu rozpuštěny adjuvans, jako jsou lokální anestetika, konzervační činidla a tlumivá činidla. K zesílení stability se po naplnění do fiály může kompozice zmrazit a ve vakuu se může odstranit voda. Parentální suspenze se připravují v podstatě stejným způsobem, kromě toho, že se sloučenina místo toho, aby se rozpustila, suspenduje ve vehikulu a sterilizace nemusí být dokončena filtrací. Sloučenina může být sterilizována vystavením působení ethylenoxidu, před suspendováním ve sterilním vehikulu. Aby se dosáhlo jednotné distribuce sloučeniny je v kompozici výhodně obsažena povrchově aktivní látka nebo zvlhčovaadlo.

Kompozice může obsahovat od 0,1 % do 99 % hmotnostních, přednostně od 10 do 60 % hmotnostních, aktivní látky, v závislosti na způsobu podávání.

Tento vynález navíc poskytuje farmaceutickou kompozici, jak je definovaná výše, pro použití při léčbě psychóz.

Dávka sloučeniny se liší při běžném způsobu podle závažnosti poruchy, hmotnosti trpícího a relativní účinnosti

28.03.01

sloučeniny. Avšak, jako obecné vodítko jsou vhodné denní dávky pod 0,01 mg/kg, zvláště 0,003 mg/kg a pod, například 0,0001 až 0,003 mg/kg, jako jsou 0,00035 až 0,003 mg/kg, 0,0007 až 0,003 mg/kg, 0,0001 až 0,0007 mg/kg nebo 0,00035 až 0,002 mg/kg. Vhodné jednotkové dávky, aby se dosáhlo takových denních dávek, jsou 5, 12,5, 25, 50 nebo 75 µg, podávané dvakrát denně a v případě 50 µg jednou denně a taková léčba se může bez problémů prodloužit na řadu let.

V rozmezí výše uvedených rozsahů dávek nejsou pro sloučeninu (I) uváděny žádné nepříjemné toxikologické účinky.

Tento vynález vysvětluje následující farmakologická data.

Klinické údaje (zpětná analýza)

Sloučenina (I) byla zkoušena při klinických testech s Alzheimerovou chorobou. Navíc ke zkoumání účinků na poznávání a celkovou funkčnost, byla stupnice hodnocení účinků sloučeniny (I) na příznaky chování běžně zjištěných u Alzheimerických pacientů (které zahrnují mámení, halucinace, vzrušení, strach, depresi, apatii, euforii, desinhibici, iritabilitu a bloudivost) výhledově zahrnuta u dvou z pokusů. Výhledově definovaná analýza z těchto studií naznačuje pozitivní účinek sloučeniny (I) na chování.

Potom byla provedena zpětná metaanalýza spojených údajů a vyhodnoceny účinky na jednotlivé příznaky. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1 (záporný údaj znamená zlepšení a kladný znamená zhoršení).

28.03.01

Tabulka 1: Všichni pacienti (Severní Anglie (NB)): Pro jednotlivé příznaky se neprováděly statistické analýzy)

Parametr Dávka	Placebo	25 µg 2-krát denně	*p hodnota (aktivní proti placebu)	50 µg 1-krát denně	*p hodnota (aktivní proti placebu)
Celkové NPI	+2,5	+0,7	0,064	+0,3	0,026
Vzrušení	-0,2	-0,5		-0,6	
Apatie	-0,7	-1,1		-1,5	
Deprese	-0,3	-0,3		-0,6	
Mámení	-0,9	-0,7		-0,6	
Halucinace	0	-1,5		-0,7	
Bloudivost	-0,7	-1,2		-1,0	
Úzkost	-0,8	-0,9		-1,5	
Euforie	0,1	-1,1		-1,9	
Desinhibice	0	-0,7		-0,7	
Iritabilita	-0,6	-0,4		-0,9	

*nebyla provedena korekce pro násobná srovnání

Rozdíly upravené podle hrabství se vypočítaly jako rozdíl mezi středními hodnotami upravených nejmenších čtverců, což umožňovalo kombinovat odhady z každého hrabství způsobem, při kterém je nejpřesnějšímu odhadu dávana větší váha.

Tato analýza ukazuje statisticky významné zlepšení, které následuje po léčení sloučeninou (I) 50 µg 1-krát denně ve srovnání s placebem, v celkové hodnotě NPI (rozdíl upravený podle hrabství: -2,1; $p = 0,026$; 95% interval spolehlivosti: -4,1, -0,3). Analýza rozdílů mezi sloučeninou (I) 25 µg 2-krát denně a placebem byla ve prospěch sloučeniny (I), ale nebylo dosaženo statisticky významných výsledků (rozdíl upravený

podle hrabství: -1,8; $p = 0,064$; 95% interval spolehlivosti -3,8, 0,1).

Byla také pozorována zlepšení u jednotlivých příznaků, například u psychotických příznaků (halucinací, vzrušení) a jiných neuropsychiatrických příznaků často pozorovaných u Alzheimerovy choroby.

Návazně na tuto analýzu, byla provedena další zpětná analýza u podskupiny pacientů, kteří vykazovali na začátku zkoumání těžkou poruchu chování (stanovenou jako základní NPI hodnota >20). Rozdíly upravené podle hrabství byly počítány jako rozdíly mezi středními hodnotami upravenými metodou nejmenších čtverců; což umožňovalo kombinovat odhady z každého hrabství takovým způsobem, při kterém byla nejpresnějšímu odhadu dána větší váha. V této podskupině byly účinky sloučeniny (I) na chování dokonce ještě markantnější (viz tabulka 2). Takže, statisticky a klinicky významné zlepšení bylo pozorováno u celkové hodnoty NPI ve srovnání s placebem jak u 25 μg 2-krát denně (rozdíl upravený podle hrabství: -7,18; $p = 0,043$; 95% interval spolehlivosti: -14,1, -0,2), tak u 50 μg 1-krát denně (rozdíl upravený podle hrabství: -7,86; $p = 0,019$; 95% interval spolehlivosti: -14,4, -1,3) a výrazná zlepšení byla také pozorována u jednotlivých příznaků, například u psychotických symptomů (halucinací, vzrušení) a jiných neuropsychiatrických příznaků často pozorovaných při Alzheimerově chorobě, jako je například apatie, úzkost, vzrušení, desinhibice a bloudivost.

Tabulka 2: Konečné hodnoty: Změna proti základu (pacienti se základem NPI >20) (Severní Anglie (NB): Statistické analýzy nebyly u jednotlivých příznaků provedeny)

28.03.01

Parametr/ Dávka	Placebo	25 µg 2-krát denně	*p hodnota (aktivní proti placebu)	50 µg 1-krát denně	*p hodnota (aktivní proti placebu)
Celkové NPI	+1,7	-4,0	0,043	-6,1	0,019
Vzrušení	-0,1	0		-0,6	
Apatie	-0,1	-1,4		-1,6	
Deprese	-0,7	0		-1,1	
Mámení	-1,3	-0,8		-1,4	
Halucinace	-0,4	-2,1		-1,4	
Bloudivost	-0,2	-1,7		-1,3	
Vzrušení	-0,5	-1,9		-1,8	
Euforie	+0,6	-1,7		-2,5	
Desinhibice	+0,4	-0,8		-1,1	
Iritabilita	-0,9	-0,7		-1,2	

Tyto výsledky naznačují, že sloučenina (I) může být účinná při léčení psychóz při Alzheimerově chorobě, obzvláště u pacientů s těžkými poruchami chování a také při léčení jiných neuropsychiatrických chování obecně pozorovaných u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou, obzvláště s těžkou poruchou chování.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití [R-(Z)- α -(methoxyimino)- α -(1-aza-bicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu léku pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.

2. Použití [R-(Z)- α -(methoxyimino)- α -(1-aza-bicyklo[2,2,2]okt-3-yl)acetonitrilu ve formě jeho farmaceuticky přijatelné soli, kterou je monohydrochlorid, pro výrobu léku pro léčbu psychóz nebo jiných neuropsychiatrických příznaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou s těžkou poruchou chování.