



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 32 695 T2** 2006.09.14

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 966 277 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 32 695.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/04176**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 908 904.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/040061**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **17.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **07.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.09.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/19** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**814490 10.03.1997 US**

(73) Patentinhaber:

**Loma Linda University Medical Center, Loma  
Linda, Calif., US**

(74) Vertreter:

**Vossius & Partner, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**WECHTER, J., William, Ojai, US; MCCracken, D.,  
John, Redlands, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON R-ENANTIOMEREN NICHTSTEROIDALER ENTZÜNDUNGSHEMMER ZUR  
VORBEUGUNG DER ALZHEIMERSCHEN KRANKHEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen und medizinische Verwendungen, welche nützlich für die Verhütung oder die Hinauszögerung des Beginns von Symptomen der Alzheimer-Krankheit sind.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Es hat eine intensive Suche nach chemischen Schutzstoffen für alle Personen gegeben, welche ein Risiko für Dickdarmkrebs und andere Magen-Darm-Karzinome aufweisen, besonders für alle Personen, die älter als 45 Jahre sind. Eine Klasse von potenziell therapeutisch nützlichen Verbindungen sind die nichtsteroidalen Entzündungshemmer ("NSAIDs"). NSAIDs, welche gegenwärtig üblicherweise als Entzündungshemmer und Schmerzmittel eingesetzt werden, sind bekannt dafür, dass sie nützlich für die Chemoprävention von Neoplasien sind und andere antineoplastische Wirkungen haben. Bezüglich der Physiologie ist bekannt, dass NSAIDs die Biosynthese von Prostaglandinen durch die Hemmung des Cyclooxygenase-Enzyms hemmen, welches in Säugergewebe ubiquitär auftritt. Siehe Buckley et al., *Drugs*, 39(1): 86–109 (1990). Die Rolle von NSAIDs bei der Verhütung von Kolorektalkrebs wird in Heath et al., "Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Human Cancer," *Cancer*, Vol. 74, No. 10, S. 2885–2888 (15. November, 1994) diskutiert.

**[0003]** Die Verwendung von NSAIDs zur Verhütung von Colonkrebs wurde jedoch mit schwerwiegenden, unerwünschten Nebenwirkungen in Verbindung gebracht, darunter Magen-Darm-, Nieren- und Lebertoxizität sowie verlängerte Blutungszeiten auf Grund der Störung der Funktion der Blutplättchen (z.B. Thrombocytopenie), und Verlängerung der Gestation auf Grund von uterinen Effekten. Eine andere schwerwiegende Nebenwirkung, welche mit der Verwendung bestimmter NSAIDs assoziiert ist, ist die Leukopenie (eine Verringerung der Anzahl weißer Zellen im Blut) und folgende Agranulocytose.

**[0004]** Agranulocytose ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der sich sehr schnell entwickelt und der sich selbst bei regelmäßigen Untersuchungen der Anzahl weißer Zellen schwierig feststellen lässt. Das Leukopenie/Agranulocytose-Syndrom ist für mehrere NSAIDs beschrieben worden, wie z.B. Indomethacin, Ketoprofen und Ibuprofen. In der Tat sind solche NSAIDs kontraindiziert bei Patienten, deren Immunsystem durch eine HIV-Infektion, Chemotherapie, ionisierende Strahlung, Corticosteroide, Immunsuppressiva etc. oder durch Zustände wie Emphyseme, Bronchiektasie, Diabetes mellitus, Leukämie, Verbrennungen und dergleichen beeinträchtigt ist. Ein

kürzlich erschienener Übersichtsartikel der Nebenwirkungen von NSAIDs ist Borda et al., "NSAIDs: A Profile of Adverse Effects", Hanley und Belfus, Inc., Philadelphia, PA, 1992.

**[0005]** Die jüngste epidemiologische Untersuchung, die zeigt, dass sowohl Aspirin als auch NSAIDs einen Schutz gegen Dickdarmkrebs verleihen, ist Peleg et al., "Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and the Risk of Subsequent Colorectal Cancer," *Arch. Intern. Med.*, Vol. 154, S. 394–400 (28. Februar, 1994). Diese Literaturstelle identifiziert einen kausalen Zusammenhang zwischen der Verwendung von NSAIDs wie z.B. Indomethacin, Sulindac und Piroxicam und der Verhütung von Dickdarm- und Mastdarmkrebs. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung wird jedoch wegen der schwerwiegenden möglichen gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen empfohlen, besonders bei älteren Personen.

**[0006]** Die Standardbehandlung bei Colonkrebs besteht derzeit in der Verabreichung eines bekannten Krebsbekämpfungsmittels, 5-Fluoruracil, in Kombination mit dem Antibiotikum Levamisol. Wenn 5-Fluoruracil allein verabreicht wurde, wurde keine Verbesserung der Überlebenszeit bei Patienten mit Colonkrebs gezeigt. Die zusätzliche Gabe von Levamisol, welches dafür bekannt ist, dass es das Immunsystem stimuliert und die Zahl der T-Zellen erhöht, zeigte eine verbesserte Überlebensrate bei diesen Patienten. Siehe Moertel et al., "Levamisole and Fluorouracil for Adjuvant Therapy of Resected Colon Carcinoma", *N Engl J Med* 1990; 322: 352–358.

**[0007]** Viele NSAIDs weisen eine molekulare Chiralität auf und haben daher R- und S-Enantiomere. Solche Verbindungen werden üblicherweise als racemische Gemische hergestellt, die im Folgenden in die einzelnen Enantiomere getrennt werden können.

**[0008]** Die Enantiomere verschiedener 2-Arylpropionsäure-NSAIDs werden in Yamaguchi et al., *Nippo Yakurigaku Zasshi*, 90: 295–302 (1987) diskutiert. Yamaguchi et al. stellen fest, dass die S-Enantiomere der 2-Arylpropionsäuren in der Ratte eine 15–300-mal höhere Aktivität bei der Hemmung der Prostaglandinsynthetase aufweisen als die R-Enantiomere.

**[0009]** Caldwell et al., *Biochem. Pharmacol.* 37: 105–114 (1988) behaupten, dass "die R-Isomere [der 2-Arylpropionsäuren] bestenfalls als Vorstufen für die therapeutisch wirksamen S-Formen fungieren", wenn der racemische Arzneistoff verabreicht wird, und daher sowohl zu den therapeutischen als auch den toxischen Wirkungen der wirksamen S-Enantiomere beitragen. Caldwell et al. behaupten weiterhin, dass „die R-Enantiomere im schlimmsten Fall unerwünschte Verunreinigungen des wirksamen Arzneimittels darstellen“, die auf Grund der nicht-stereose-

lektiven Toxizität Schwierigkeiten verursachen. Die Autoren geben an, dass die alleinige Verwendung der S-Isomere eine sicherere und effizientere Verwendung dieser Klasse von Arzneistoffen bieten sollte.

**[0010]** Auf ähnliche Weise wurde verallgemeinert, dass die Pharmakokinetiken der Enantiomere von 2-Arylpropionsäuren, zumindest teilweise, auf Grund der in eine Richtung verlaufenden metabolischen Inversion des R- zum S-Enantiomer unterschiedlich sind. Es wurde jedoch herausgefunden, dass diese Umwandlung von der jeweiligen Verbindung und der jeweiligen Spezies, an die diese verabreicht werden, abhängig ist. Jamali, Eur. J. Drug Metabolism Pharmacol. 13: 1–9(1988).

**[0011]** Wegen der früher beschriebenen Toxizität und Nebenwirkungen sind viele NSAIDs in der Humanmedizin nicht mehr als Schmerzmittel in Gebrauch. Einige dieser NSAIDs schließen Tiaprofensäure, Suprofen, Carprofen, Pirprofen und Indoprofen ein.

**[0012]** Es gibt immer noch einen Bedarf für eine wirksame Behandlung der Alzheimer-Krankheit (AD), die eine degenerative Funktionsstörung des Gehirns darstellt und von einem erheblichen Verlust spezifischer neuronaler Subpopulationen begleitet ist und klinisch durch einen fortschreitenden Verlust des Gedächtnisses, der Wahrnehmung, des logischen Denkens, des Urteilsvermögens und der emotionalen Stabilität gekennzeichnet ist, was nach und nach zu einer tiefgreifenden mentalen Verschlechterung und schlussendlich zum Tod führt. AD ist ein häufiger Grund für progressive Geistesstörung (Demenz) bei alten Menschen und man geht davon aus, dass sie die vierthäufigste medizinische Todesursache in den Vereinigten Staaten darstellt. AD ist weltweit in verschiedenen Rassen und ethnischen Gruppen beobachtet worden und stellt gegenwärtig wie zukünftig ein großes Gesundheitsproblem dar. Es wird derzeit angenommen, dass diese Krankheit allein in den Vereinigten Staaten bis zu vier Millionen Einzelpersonen betrifft. Bis heute hat sich AD als unheilbar erwiesen und verursacht gegenwärtig bis zu 100.000 Todesfälle im Jahr.

**[0013]** Die Gehirne von Personen mit AD zeigen neuronale Degeneration und charakteristische Läsionen, welche unterschiedlich als amyloidogene Plaques, vaskuläre amyloide Angiopathie und neurofibrilläre Bündel bezeichnet werden. Eine große Anzahl dieser Läsionen, insbesondere amyloidogene Plaques und neurofibrilläre Bündel, findet man in verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns, welche für das Gedächtnis und kognitive Funktionen in Patienten mit AD wichtig sind. Eine kleinere Anzahl dieser Läsionen findet man in einer begrenzteren anatomischen Verteilung in den Gehirnen der meisten alten Menschen, die keine klinische AD haben,

als auch in Patienten, welche am Down-Syndrom und Vererbter Cerebraler Hämorrhagie mit Amyloidose des Holland-Typs leiden.

**[0014]** Gegenwärtig glaubt man, dass eine progressive cerebrale Ablagerung bestimmter amyloidogener Proteine, der beta-Amyloidproteine (beta-AP), eine grundlegende Rolle in der Pathogenese der AD spielt und dass diese den kognitiven Symptomen um Jahre oder Jahrzehnte vorausgehen kann. Es ist kürzlich gefunden worden, dass beta-AP von in Kultur gezüchteten neuronalen Zellen freigesetzt wird und dass es in der cerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) sowohl von gesunden Personen als auch von AD-Patienten vorliegt.

**[0015]** Eine mögliche Korrelation zu der Plaque-Pathologie wurde von mehreren Gruppen erarbeitet, welche eine direkte Toxizität von beta-AP auf gezüchtete Neuronen gezeigt haben. Neuerdings wurde gefunden, dass, zusätzlich zur direkten Neurotoxizität, eine vielleicht durch beta-AP ausgelöste Entzündungsreaktion im AD-Gehirn ebenfalls zu der Pathologie der Krankheit beiträgt. Eine begrenzte klinische Studie mit dem NSAID Indomethacin zeigte eine Verlangsamung in der Progression der Alzheimer-Demenz (Rogers et al., Science, 260: 1719–1720 (1993)).

**[0016]** Frühere Methoden zur Behandlung von AD sind zum Beispiel im US-Patent Nr. 5,576,353 (Verwendung von N-Propargyl-aminoindanverbindungen) und im US-Patent Nr. 5,552,415 (Verwendung von Raloxifen und verwandten Verbindungen) offenbart worden. Es besteht weiterhin ein Bedarf an wirksamen Methoden zur Verhütung, Hinauszögerung und zur Behandlung von AD.

Zusammenfassung der bevorzugten Ausführungsformen

**[0017]** Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung beinhaltet eine Zusammensetzung, welche nützlich ist, um den Beginn der Symptome der Alzheimer-Krankheit zu verhindern oder hinauszuzögern, ein enantiomer stabiles R-NSAID oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon. Die Zusammensetzung ist im Wesentlichen frei von dem S-Enantiomer des R-NSAID und ist R-Flurbiprofen.

**[0018]** Dementsprechend wird eine Methode bereitgestellt, um den Beginn der Alzheimer-Krankheit zu verhindern oder hinauszuzögern, umfassend den Schritt, dass einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, eine Zusammensetzung verabreicht wird, welche eine für die Vorbeugung der Alzheimer-Krankheit wirksame Menge eines enantiomer stabilen R-NSAID oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon beinhaltet. Die Zusammensetzung ist im Wesentlichen frei von dem S-Enantio-

mer des R-NSAID, und es wird eine Zusammensetzung bereitgestellt, welche eine für die Vorbeugung der Alzheimer-Krankheit wirksame Menge eines enantiomer stabilen R-NSAID oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes hiervon umfasst, wobei diese Zusammensetzung im Wesentlichen frei von dem S-Enantiomer des R-NSAID ist.

**[0019]** Es ist entdeckt worden, dass enantiomer stabile R-Isomere von NSAIDs hoch wirksam darin sind, eine kolorektale chemische Schutzwirkung auszulösen, und dass sie auch nützlich für die Behandlung neoplastischer Krankheiten sind, wie z.B. von Adenokarzinomen, welche Colon-, Mastdarm- und Brustkrebs umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein. Eine vorbeugende und/oder therapeutische Verabreichung von Zusammensetzungen, welche R-NSAIDs in im Wesentlichen reiner Form beinhalten (d.h., im Wesentlichen frei von dem S-Enantiomer des ausgewählten NSAID), wird von einer signifikanten Verminderung von Nebenwirkungen begleitet, welche mit der Verabreichung von S-Enantiomeren oder racemischen Gemischen von NSAIDs einhergehen. Zu solchen Nebenwirkungen gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Thrombocytopenie und dadurch bedingte Erhöhungen der Blutungszeiten; Leukopenie und Agranulocytose; Verlängerung der Gestation; Magen-Darm-Toxizität wie z.B. Magen- und Darmgeschwüre und -Erosionen; Nierentoxizität wie z.B. papilläre Nekrose und chronische interstitielle Nierenentzündung; und Hepatotoxizität wie z.B. Gelbsucht, akute Hepatitis und Leberversagen.

**[0020]** Der Begriff „wirksam, um eine chemische Schutzwirkung auszulösen“, wie hierin verwendet, bedeutet, dass eine abnorme Zellproliferation vermindert wird. Ein Verfahren, die Zellproliferation in Tieren zu messen, ist der Labelling-Index (LI). Epithelzellen des distalen Colons werden mit einem histologischen Biomarker für proliferierende Zellen gefärbt. Eine mikroskopische Untersuchung erlaubt eine Quantifizierung des Anteils an proliferierenden Zellen in den Krypten. Ein hoher Anteil an proliferierenden Zellen oder LI, besonders in dem oberen Teil der Krypten, ist ein Indikator für abnorme Zellproliferation. Eine Verminderung des LI von wenigstens 10 bis 50%, bevorzugt mindestens 30%, ist mit einer Verminderung der abnormen Zellproliferation assoziiert. Natürlich müssen die jeweiligen R-NSAID in den untersuchten Tierarten enantiomer stabil sein.

**[0021]** Chemoprävention bei Menschen und Tieren kann auch über die Hemmung der Umwandlung von Darmpolypen gemessen werden, etwa in einem Tier, welches zu Polyposis, neoplastischen oder cancerösen Zellherden („legions“) neigt.

**[0022]** Ein min/+ -Mausmodell kann ebenfalls verwendet werden, um die chemopräventive Wirkung zu testen. Chemoprävention wird in diesem Modell er-

reicht, wenn die Verabreichung des R-NSAID die spontane Produktion von Darmtumoren in einer min/+ -Maus hinauszögert.

**[0023]** Ein anderer Test der chemischen Schutzwirkung wird durch die Verhütung induzierter Tumore in einer mit Carcinogenen behandelten Maus oder Ratte gezeigt. Die Erfindung betrifft die Verwendung von enantiomer stabilem R-Flurbiprofen oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, welches im Wesentlichen frei von dem S-Enantiomer ist, für die Herstellung eines Medikaments, um den Beginn der Symptome der Alzheimer-Krankheit zu verhindern oder hinauszuzögern.

**[0024]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen wenigstens ein enantiomer stabiles R-NSAID und sind im Wesentlichen frei von dem entsprechenden S-NSAID. Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff „enantiomer stabil“, dass im Gleichgewichtszustand nicht mehr als etwa 20% des im Kreislauf befindlichen NSAID als dessen S-Enantiomer vorliegt, und bevorzugt nicht mehr als 10% (d.h. 90% R, 10% S). Eine geeignete Messung dieses Verhältnisses wird dadurch erreicht, dass man die relativen Konzentrationen der beiden Enantiomere im Blutplasma oder im Urin gegen die Zeit auswertet.

**[0025]** Man nimmt z.B. an, dass die Veränderungsrate der Enantiomerkonzentration im Plasma die quantitative Veränderung der Konzentration des Arzneistoffs im ganzen Körper widerspiegelt. Diese Rate kann näherungsweise durch eine Kinetik erster Ordnung beschrieben werden. Siehe Gibaldi et al., *Pharmacokinetics*, (1982) Kapitel 1, S. 1–5, welches hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

**[0026]** Pharmakokinetische Daten und eine Erklärung des gegenwärtigen Wissensstandes für viele NSAIDs sind in Jamali, "Pharmacokinetics of Enantiomers of Chiral Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.* (1988), Vol. 13. No. 1, S. 1–9 präsentiert, welches hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

**[0027]** Der Begriff „im Wesentlichen frei“ besagt, dass die Menge von S-NSAID in der Zusammensetzung, sofern vorhanden, nicht ausreicht, um eine Nebenwirkung in dem Patienten auszulösen, welchem die Zusammensetzung verabreicht wird bzw. bestenfalls eine Nebenwirkung auslöst, welche für den Patienten tolerierbar ist und die durch die nützliche Wirkung oder nützlichen Wirkungen überwogen wird. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält bevorzugt mindestens 90%, bezogen auf das Gewicht, an R-NSAID und 10% oder weniger, bezogen auf das Gewicht, des entsprechenden S-NSAID, basierend auf der Gesamtmenge von NSAID, welche in der Zusammensetzung vorliegt. Das heißt, das Verhältnis von R-NSAID zu S-NSAID in der Zusammen-

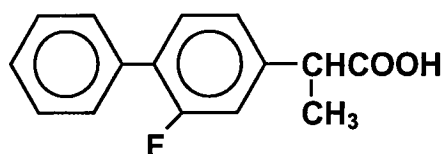
setzung ist mindestens etwa 90:10. Besonders bevorzugt ist, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung mindestens 99%, bezogen auf das Gewicht, des R-NSAID und 1% oder weniger des entsprechenden S-NSAID enthält.

**[0028]** Der Begriff „eine kolorektale chemische Schutzwirkung auslösen“, wie hierin verwendet, bedeutet, dass Kolorektalkrebs gelindert, verbessert oder verhindert wird. Dies bedeutet insbesondere, dass eine abnorme Zellproliferation im Colon und Mastdarm vermindert wird. Die Messung dieser Effekte erfolgt, wie vorstehend beschrieben. Dabei ist eine Verminderung des LI von mindestens 10 bis 50%, bevorzugt wenigstens 30%, wiederum mit einer Verminderung der abnormen Zellproliferation assoziiert.

**[0029]** Die chemischen Strukturen der NSAIDs sind unterschiedlich. Bestimmte NSAIDs wie z.B. Ketoprofen und Flurbiprofen sind Arylpropionsäuren, während andere cyclische Derivate von Arylpropionsäuren, Arylessigsäuren, Thiazincarboxamiden etc. sind. Je nach der Struktur des jeweiligen NSAID kann die Verbindung Chiralität aufweisen oder nicht, d.h. sie kann R- und S-Enantiomere aufweisen oder nicht.

**[0030]** Das in der vorliegenden Erfindung nützliche NSAID ist

Flurbiprofen



**[0031]** Das in den Zusammensetzungen und beanspruchten Verfahren verwendete R-NSAID ist R-Flurbiprofen.

**[0032]** NSAIDs sind in der Humanmedizin in den Vereinigten Staaten und/oder Europa als Racemate verwendet worden, mit Ausnahme von Naproxen, welches im Handel nur als das S-Isomer erhältlich ist, und sind enantiomer stabil. Enantiomer instabile NSAIDs, zum Beispiel Propionsäurederivate wie etwa Ibuprofen, sind in der vorliegenden Erfindung nicht eingeschlossen.

**[0033]** Eine Beschreibung von Flurbiprofen ist im US-Patent Nr. 3,755,427 zu finden.

**[0034]** Eine große Anzahl von NSAIDs sind im Handel entweder in Form von racemischen Gemischen oder als optisch reine Enantiomere erhältlich. In allen Fällen werden racemische Gemische geliefert, welche gleiche Mengen der R- und S-Isomere der NSAIDs enthalten. Die folgenden Racemate können

beispielsweise über Sigma Chemical Co. erhalten werden: Ketoprofen, Flurbiprofen, Etodolac, Suprofen, Carprofen, Indoprofen und Benoxaprofen. Naproxen, das nur als S-Isomer vermarktet wird, ist ebenfalls über diese Quelle erhältlich. Darüber hinaus gibt es viele kommerzielle Quellen für stereospezifische R-Isomere vieler NSAIDs. R-Ketoprofen, R-Flurbiprofen und R-Ketorolac sind zum Beispiel über Sepracor, Inc. erhältlich; R-Naproxen kann als Natriumsalz von Sigma Chemical Co. bezogen werden; R-Etodolac ist über Wyeth-Ayerst erhältlich; R-Tiaprofensäure ist über Roussel (Frankreich, Kanada, Schweiz, Spanien, Dänemark, Italien) erhältlich; R-Suprofen wird von McNeil Pharmaceuticals hergestellt; R-Carprofen ist von Roche erhältlich; R-Pirprofen ist über Ciba (Frankreich, Belgien, Dänemark) erhältlich; R-Indoprofen kann über Carlo Erba (Italien, Vereinigtes Königreich) bezogen werden; und R-Benoxaprofen wird von Eli Lilly Co. hergestellt.

**[0035]** Zusätzlich zu kommerziellen Quellen können racemische Gemische von NSAIDs, welche gemäß der Erfindung nützlich sind, durch in zahlreichen Referenzen und US-Patenten beschriebene Verfahren hergestellt werden. Die Synthese von Ketoprofen ist beispielsweise im US-Patent Nr. 3,641,127 beschrieben, welches hier durch Bezugnahme aufgenommen ist, während die Synthese von racemischen Ketorolac in Muchowski et al., J. Med. Chem., 28(8): 1037–1049 (1985) offenbart wird. Optisch reine R-Isomere der ausgewählten NSAIDs können dann erhalten werden, indem man die racemischen Gemische nach wohl bekannten Verfahren auflöst. Siehe z.B. US-Patent Nr. 5,331,000 (R-Ketoprofen) und US-Patent Nr. 5,382,591 (R-Ketorolac), deren jeweiliger Inhalt hier durch Bezugnahme aufgenommen ist.

**[0036]** Die Größe einer vorbeugenden oder therapeutischen Dosis eines R-NSAIDs für die Behandlung von AD ist unterschiedlich, je nach dem Schweregrad des zu behandelnden Zustands und dem Weg der Verabreichung. Die Dosis und/oder die Häufigkeit der Gaben hängen auch vom Alter, dem Körpergewicht und dem Ansprechen des einzelnen Patienten ab.

**[0037]** Im Allgemeinen liegen die Gesamttagesdosen für ein R-NSAID für die hierin beschriebenen Zustände im Bereich von etwa 0,1 mg bis etwa 2000 mg in einzelnen oder in getrennten Gaben. Die bevorzugte Tagesdosis für die Krebsverhütung sollte zwischen etwa 0,1 mg und etwa 500 mg in einzelnen oder getrennten Gaben liegen. Die bevorzugte Tagesdosis für die Behandlung einer neoplastischen Erkrankung sollte zwischen etwa 1,0 mg und etwa 2000 mg in einzelnen oder in getrennten Gaben liegen.

**[0038]** Bei der Behandlung des Patienten sollte die

Therapie mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden, vielleicht etwa 0,1 mg bis etwa 100 mg, und bis etwa 1000 mg oder mehr erhöht werden, je nachdem, wie der Patient insgesamt darauf anspricht. Es wird ferner empfohlen, dass Kinder, Patienten über 65 Jahre und solche mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion zu Beginn niedrige Dosen erhalten und dass sie je nach individuellem Ansprechen und Blutspiegeln eingestellt werden sollen.

**[0039]** Es kann notwendig sein, in manchen Fällen Dosierungen außerhalb dieser Bereiche zu verwenden, wie es für Fachleute offenkundig sein wird. Weiter ist anzumerken, dass ein Durchschnittskliniker oder behandelnder Durchschnittsarzt wissen wird, wie und wann er in Berücksichtigung des Ansprechens des einzelnen Patienten eine Therapie zu unterbrechen, anzupassen oder zu beenden hat.

**[0040]** Jeder geeignete Verabreichungsweg kann verwendet werden, um den Patienten mit einer wirksamen Dosis eines R-NSAID zu versorgen. Es können beispielsweise orale, rektale, transdermale, parenterale (subkutane, intramuskuläre, intravenöse), intrathekale und ähnliche Formen der Verabreichung verwendet werden. Darreichungsformen umfassen Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Pflaster und dergleichen.

**[0041]** Um die Patienten-Compliance bei dem täglichen Dosierungsbedarf zu unterstützen, können die R-NSAIDs auch dadurch verabreicht werden, dass man sie in Form einer Zahnpasta gibt. Der Arzneistoff wird in einer Ethylalkohollösung gelöst und zu der Zahnpasta hinzugegeben, so dass die Endkonzentration des R-NSAID in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von etwa 0,01 bis etwa 1%, bezogen auf das Gewicht, liegt.

**[0042]** Die Arzneimittel der vorliegenden Erfindung umfassen ein R-Flurbiprofen oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon als Wirkstoff und können auch einen pharmazeutisch verträglichen Träger und optional andere therapeutische Inhaltsstoffe enthalten.

**[0043]** Die Begriffe „pharmazeutisch verträgliche Salze“ oder „ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon“ beziehen sich auf Salze, welche aus pharmazeutisch verträglichen, ungiftigen Säuren oder Basen hergestellt werden. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen Metallsalze, z.B. Aluminium-, Calcium-, Lithium-, Magnesium-, Natrium- und Zinksalze, oder organische Salze, z.B. Salze von Lysin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chloroprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin (N-Methylglucamin), Procain und Tris.

**[0044]** Der Begriff „mit verminderter Magen-Darm-Toxizität“, wie hierin verwendet, bedeutet,

dass die Verabreichung eines bestimmten R-NSAID weniger ulcerogen für den Magen-Darm-Trakt eines Menschen oder eines anderen Säugers ist als das entsprechende Racemat oder S-NSAID. Ein Maß für die ulcerogene Aktivität ist der Dünndarmgeschwür-Score. Einer Ratte wird täglich für 30 Tage ein R-NSAID oral verabreicht. Am Ende der 30 Tage wird die Ratte geopfert und das Gedärm entfernt. Läsionen nennenswerter Größe in der Mucosa werden gemessen. Ein kumulierter Score, welcher der Summe der Durchmesser der gemessenen Geschwüre entspricht, wird als Geschwür-Score angegeben. Ein Geschwür-Score, der im Wesentlichen der gleiche wie bei einer Kontrollratte ist, oder eine Verminderung des Geschwür-Scores um mindestens 50% bis 90%, bevorzugt mindestens 80%, verglichen mit dem jeweiligen S-NSAID oder Racemat, wird als eine Verminderung der Magen-Darm-Toxizität betrachtet.

**[0045]** Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in jeder beliebigen Form hergestellt werden, zum Beispiel Tabletten, Pulver, Kapseln, Suspensionen, Lösungen, Elixire und Aerosole. Trägermaterialien wie Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen können im Fall von festen oralen Darreichungsformen eingesetzt werden. Feste orale Darreichungsformen (wie z.B. Pulver, Kapseln und Tabletten) sind gegenüber flüssigen oralen Darreichungsformen bevorzugt. Die am meisten bevorzugte feste orale Darreichungsform sind Tabletten. Falls dies gewünscht wird, können die Tabletten mit wässrigen oder nicht-wässrigen Standardtechniken überzogen werden.

**[0046]** Zusätzlich zu den üblichen vorstehend geschilderten Dosierungsformen können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch über kontrollierte Freisetzungsverfahren und/oder Freisetzungsvorrichtungen wie den in den US-Pat. Nrn.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; und 4,008,719 beschriebenen verabreicht werden, deren Offenbarungen hier in ihrer Gesamtheit durch Bezugnahme aufgenommen sind.

**[0047]** Die für eine orale Verabreichung geeigneten erfindungsgemäßen Arzneimittel können als separate Einheiten wie z.B. als Kapseln, Oblatenkapseln oder Tabletten oder Aerosolsprays dargeboten werden, von denen jede eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs als ein Pulver oder Granulatkörner oder als eine Lösung oder eine Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, einer nicht-wässrigen Flüssigkeit, einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Flüssigemulsion enthält. Solche Zusammensetzungen können mit einem beliebigen der herkömmlichen pharmazeutischen Verfahren hergestellt werden, aber alle Verfahren beinhalten den Schritt, den Wirkstoff mit dem Trägermaterial in Verbindung

zu bringen, welches aus einem oder mehreren notwendigen Inhaltsstoffen zusammengesetzt ist. Im Allgemeinen werden die Zusammensetzungen dadurch hergestellt, dass der Wirkstoff mit flüssigen Trägermaterialien oder fein zerteilten, festen Trägermaterialien oder beiden gleichmäßig und innig vermischt wird, und das Produkt dann, falls notwendig, in die gewünschte Form gebracht wird.

**[0048]** Eine Tablette kann z.B. durch Kompression oder Formung, wahlweise mit einem oder mehreren Zusatzstoffen hergestellt werden. Gepresste Tabletten können dadurch hergestellt werden, dass man den Wirkstoff in einer geeigneten Maschine in einer frei fließenden Form wie z.B. Pulver oder Granulatkörnern presst, wobei diese optional mit einem Bindemittel, einem Gleitmittel, einem inerten Verdünnungsmittel, einem grenzflächenaktiven oder einem Dispersionsmittel gemischt sein können. Geformte Tabletten können durch Formung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden, wobei ein Gemisch der pulverförmigen Verbindung mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchtet wird. Es ist wünschenswert, dass jede Tablette etwa 0,1 mg bis etwa 1000 mg des Wirkstoffs enthält und dass jede Oblatenkapsel oder Kapsel etwa 0,1 mg bis etwa 600 mg des Wirkstoffs enthält. Am meisten bevorzugt ist eine Tablette, Oblatenkapsel oder Kapsel, welche eine von vier Dosierungen enthält: etwa 0,1 mg, etwa 50 mg, etwa 100 mg und etwa 200 mg des Wirkstoffs.

**[0049]** Es wird auch gezeigt, dass die Wirkung von R-Flurbiprofen (einem Analogon von R-Ibuprofen) auf die Wanderung neutrophiler Zellen in der normalen Ratte genauso groß ist wie die des S-Enantiomers. Beide Isomere führen dazu, dass sich neutrophile Zellen in den postkapillären Venolen anheften und aus der Blutbahn in das umgebende Gewebe austreten. Dementsprechend glaubt man, dass hohe Dosen enantiomer stabiler R-Enantiomere die heilsame Wirkung hoher Dosen von rac-Ibuprofen bei der Behandlung von Mukoviszidose ohne die begleitende COX-vermittelte Toxizität vervielfältigen.

**[0050]** Mukoviszidosepatienten werden mit R-NSAIDs in einer hohen Dosis behandelt, das heißt mit einer für Mukoviszidose therapeutisch wirksamen Menge. Wie hierin verwendet, ist eine „für Mukoviszidose therapeutisch wirksame Menge“ diejenige Menge, welche die CF („cystic fibrosis“-Mukoviszidose)-Symptome der Mukoviszidose lindert, was durch die Verbesserung der Lungenfunktion gemessen werden kann. Genauer gesagt wird eine bevorzugte, für Mukoviszidose therapeutisch wirksame Menge im Bereich zwischen etwa 200 bis 2000 mg des ausgewählten R-NSAID pro Tag liegen, wobei diese Menge bevorzugt in Teilgaben je nach der Plasmahalbwertszeit des jeweiligen R-NSAID verabreicht wird. So wird R-Flurbiprofen beispielsweise in Einzelgaben von 50 mg verabreicht, um eine Zielkonzentration von > 1

µg/ml im Plasma zu erreichen, maximal 500 mg (ungefähr 10 mg/kg Körpergewicht). Die Zieldosis wird dann zweimal täglich (alle 12 Stunden) verabreicht. Da die nicht-COX-hemmenden R-Enantiomere keinen nennenswerten Einfluss auf die Durchmesser der Venolen haben, tritt keine der üblichen Nebenwirkungen der NSAIDs auf.

**[0051]** In Übereinstimmung mit dieser Erfindung ist überraschenderweise entdeckt worden, dass die Verabreichung enantiomer stabiler R-Enantiomere eines NSAID den Beginn der Alzheimer-Krankheit zu verhindern oder hinauszuzögern scheint, wiederum ohne die begleitende COX-vermittelte Toxizität in Kauf nehmen zu müssen.

**[0052]** In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung werden demnach Patienten, welche ein Risiko haben, die Alzheimer-Krankheit zu entwickeln, mit R-NSAIDs in hoher Dosierung behandelt, d.h. mit einer für die Vorbeugung der Alzheimer-Krankheit wirksamen Menge. Wie hierin verwendet, ist „eine für die Vorbeugung der Alzheimer-Krankheit wirksame Menge“ diejenige Menge, welche den Beginn der Symptome der Alzheimer-Krankheit mindestens 6 Monate hinauszögert. Genauer gesagt wird eine für die Vorbeugung von AD wirksame Menge bevorzugt, welche in einem Bereich von etwa 50 bis 2000 mg des ausgewählten NSAIDs pro Tag liegt, wobei die Menge wiederum bevorzugt in Teilgaben je nach der Plasmahalbwertszeit des jeweiligen R-NSAID verabreicht wird.

**[0053]** Die folgenden Referenzbeispiele beschreiben die Herstellung von einigen der R-NSAID-Zusammensetzungen sowie deren Nutzen.

#### BEISPIEL 1: Chemische Schutzwirkung und Toxizität von R-Flurbiprofen

**[0054]** Eine Studie wurde durchgeführt, um die R- und S-Isomere von Flurbiprofen bezüglich ihrer Auswirkungen auf den Labelling-Index (LI) und die Bildung von Geschwüren im Zwölffingerdarm im Gegensatz zu dem S-Isomer zu vergleichen.

**[0055]** Weibliche Sprague-Dewley-Ratten wurden auf 4 Gruppen (N=10) randomisiert, die 6,3 mg/kg/Tag R-Flurbiprofen, 6,3 mg/kg/Tag S-Flurbiprofen, 12,5 mg/kg/Tag racemisches Flurbiprofen oder eine Vehikellkontrolle erhielten. Ausgehungerte Ratten wurden nach 30 Tagen geopfert. Der Dünndarmgeschwür-Score in jeder Gruppe wurde registriert.

**[0056]** Der LI wird unter Verwendung eines histologischen Biomarkers für proliferierende Zellen, einem monoklonalen Antikörper gegen Bromdesoxyuridin (BrD-U) berechnet. Darmkrypten werden mikroskopisch in Längsschnitten untersucht, so dass prolifere-

rierende Zellen identifiziert und als Anteil der gesamten Zellen der Krypten quantifiziert werden. Ein LI wurde für jede Ratte bestimmt, wobei BrD-U-Färbung verwendet wurde, um den Anteil der mitotischen Zellen in der Leiberkuhn-Krypte zu identifizieren. Zwölf gut ausgerichtete Krypten (distales Colon) wurden in jeder Ratte untersucht.

**[0057]** Der Dünndarmgeschwür-Score war 0,05; 0,62; 4,54; und 3,22 in der Kontroll-, der R-Flurbiprofen-, der S-Flurbiprofen- bzw. der racemischen Flurbiprofen-Gruppe. Der LI in den Kontrolltieren war 12,62. Der LI war in den R- und S-Flurbiprofen behandelten Tieren auf 8,71 bzw. 9,09 vermindert ( $P < 0.05$ ) und war weiter verringert in Tieren, die äquimolare Dosen beider Enantiomere erhielten.

**[0058]** Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass R-Flurbiprofen viel weniger ulcerogen ist als sein S-Enantiomer, aber dennoch die Zellproliferation im distalen Colon unterdrückt und somit eine chemopräventive Wirkung hat.

#### BEISPIEL 2: Toxizität von R-Etodolac

**[0059]** Die Wirkungen der Isomere von Etodolac im Meerschweinchen werden wie folgt bestimmt. Gruppen von 6–10 Meerschweinchen erhalten oral Gaben von Vehikel, racemischem Etodolac (2, 10, 5, 1 und 0.2 mg/kg), S-Etodolac (20, 10, 5, 1 und 0.1 mg/kg) oder R-Etodolac (2, 10, 5, 1 und 0.1 mg/kg). Innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe werden die Tiere eingeschläfert und krasse Anomalien im GI („gastrointestinal“-Magen-Darm)-Trakt registriert, wobei besondere Aufmerksamkeit der gastrischen Mucosa des Magens gilt. Mikroerosionen und Rötung (Irritationen) werden vermerkt und die Wirkungen zwischen den Behandlungsgruppen verglichen, wie von Abert & Larsson (Acta Pharmacol. Toxicol. 28: 249–257, 1970) beschrieben. Auf der Grundlage solcher Beobachtungen zeigt sich, dass das R-Isomer praktisch keine Magen-Darm-Irritationen verursacht.

#### BEISPIEL 3: Hemmende Wirkung auf die Aktivität der Cyclooxygenase

**[0060]** Cyclooxygenase-Hemmer (zum Beispiel Aspirin und Indomethacin) sind bekannt dafür, dass sie Schäden und Irritationen an der gastrischen Mucosa verursachen. Tests zur Bestimmung der Hemmwirkung von R-, S- und racemischem Ketoprofen, Referenzstoffen und Vehikel auf die Cyclooxygenase-Aktivität werden mit Hilfe von RBL-1-Zellen (eine basophile Rattenleukämiezelllinie) durchgeführt. Die Wirkungen der Testverbindungen, der Referenzstoffe oder Vehikel werden über die Cyclooxygenase-vermittelte Produktion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  bestimmt.

**[0061]** RBL-1-Zellen werden bei 27°C in minimalem essentiellern Eagle-Medium gezüchtet, welches mit

12% fötalem Kälberserum und 1:100 Antibiotika/Antipilz-Gemisch ergänzt ist. Die Zellen werden über Zentrifugation geerntet, mit kalter Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen und in PBS suspendiert, das mit 0,88  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  ergänzt wurde. Die Zellen werden in Gegenwart einer für die Durchmusterung geeigneten Konzentration dieser Verbindung bzw. einer Referenzsubstanz inkubiert. Alternativ werden die Zellen in der Gegenwart eines Vehikels inkubiert.

**[0062]** Nach der Inkubationsperiode wird die Cyclooxygenase-Aktivität durch Zugabe von 5  $\mu\text{M}$  eines Calcium-Ionophors zum Inkubationsmedium stimuliert. Die Reaktion wird gestoppt, indem die Röhrchen auf Eis gekühlt werden.

**[0063]** Die Zellen werden dann per Zentrifugation abgetrennt, und der Überstand wird entfernt. Aliquots des Überstands werden eingesetzt, um die durch Calcium-Ionophor stimulierte Produktion von  $\text{PGF}_{2\alpha}$  in einem Radioimmunassay zu messen.

**[0064]** Für jedes Experiment wird eine Vehikel-Kontrolle ausgewertet. Ein Referenzstandard wird ebenfalls in einer einzigen Konzentration bei jedem Test ausgewertet.

**[0065]** Die Ergebnisse der zuvor erwähnten Studien weisen darauf hin, dass R-NSAIDs sichere Alternativen für die chemische Vorbeugung bei Colonkrebs sind. R-NSAIDs unterdrücken die Zellproliferation im distalen Colon, haben also eine antineoplastische Wirkung.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von enantiomerisch stabilem R-Flurbiprofen oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon, das im Wesentlichen frei vom S-Enantiomer ist, für die Herstellung eines Arzneimittels zur Verhinderung oder Verzögerung des Ausbruchs der Symptome der Alzheimer-Krankheit.

2. Verwendung von R-Flurbiprofen nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von R-Flurbiprofen zu S-Flurbiprofen mindestens 90:10 bezogen auf das Gewicht ist.

3. Verwendung von R-Flurbiprofen nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von R-Flurbiprofen zu S-Flurbiprofen mindestens 99:1 bezogen auf das Gewicht ist.

4. Verwendung von R-Flurbiprofen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Metallsalz oder organisches Salz ist.

5. Verwendung von R-Flurbiprofen nach An-



spruch 4, wobei das Metallsalz ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Lithium-, Aluminium- oder Zinksalz ist.

6. Verwendung von R-Flurbiprofen nach Anspruch 4, wobei das organische Salz ein Lysin-, N,N'-Dibenzylethylendiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethylendiamin-, Meglumin-, Procain- oder Tris-Salz ist.

7. Verwendung von R-Flurbiprofen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei jede Dosis des Arzneimittels etwa 0,1 bis etwa 2000 mg des R-Flurbiprofens oder Salzes davon umfasst.

8. Verwendung von R-Flurbiprofen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei jede Dosis des Arzneimittels etwa 0,1 bis etwa 1000 mg des R-Flurbiprofens oder Salzes davon umfasst.

9. Verwendung von R-Flurbiprofen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei jede Dosis des Arzneimittels etwa 1 bis etwa 600 mg des R-Flurbiprofens oder Salzes davon umfasst.

10. Verwendung von R-Flurbiprofen nach einem der vorgehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel ferner einen pharmazeutisch verträglichen Träger umfasst.

11. Verwendung von R-Flurbiprofen nach einem der vorgehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel in geeigneter Form zur oralen, transdermalen, intravenösen oder intrathekalen Verabreichung vorliegt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen