SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 07.02.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195 03 995.5, 08/483 635

(32) Dátum priority: 08.02.95, 07.06.95

(33) Krajina priority: DE, US

(40) Dátum zverejnenia: 12.03.99

(86) Číslo PCT: PCT/EP96/00498, 07.02.96

(21) Číslo dokumentu:

1068-97

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

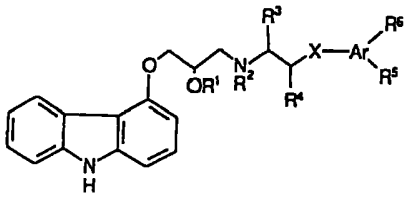
A 61K 31/40

(71) Prihlasovateľ: Boehringer Mannheim Pharmaceuticals Corporation Smith Kline Beecham Corp. Limited Partnership No.1, Gaithersburg, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Lukas-Laskey Mary Ann, Rosemont, PA, US;
Ruffolo Robert Jr., Spring City, PA, US;
Shusterman Neil, Wynnewood, PA, US;
Sponer Gisbert, Laudenbach, DE;
Strein Klaus, Hemsbach, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Použitie karbazolových zlúčenín na výrobu liečiva na liečenie kongestívneho zlyhania srdca**

(57) Anotácia:
Je opísané použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom X znamená valečnú väzbu, $-CH_2$, atóm kyslíka alebo atóm síry, Ar znamená fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, indanylovú skupinu a tetrahydronaftylovú skupinu a význam ďalších substituentov R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 je uvedený v opisnej časti, alebo jej farmaceuticky prijateľných solí, výhodne karvedilolu, samotné alebo spolu s jedným terapeutickým činidlom zo skupiny zahŕňajúcej ACE inhibítory, diuretiká a kardinálne glykozidy, na výrobu liečiva na zníženie úmrtnosti v dôsledku kongestívneho srdcového zlyhania u cicavcov, hlavne u ľudí.



(I)

PV 1068 - 97

Použitie karbazolových zlúčenín na výrobu liečiva na liečenie kongestívneho zlyhania srdca

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu liečenia pacientov trpiacich kongestívnym zlyhaním srdca (CHF) pomocou zlúčenín, ktoré sú duálnymi, neselektívnymi β-adrenoceptorovými a α_1 adrenoceptorovými antagonizujúcimi činidlami, hlavne pomocou karbazolyl-(4)-oxypropanolamínových zlúčenín všeobecného vzorca I, výhodne pomocou karvedilolu, ktoré znižujú úmrtnosť týchto pacientov. Vynález sa taktiež týka spôsobu liečenia zlúčeninami, ktoré sú duálnami, neselektívnymi β- adrenoceptorovými a α_1-adrenoceptorovými antagonizujúcimi činidlami, hlavne pomocou karbazolyl(4)- oxypropanolamínových zlúčenín všeobecného vzorca I, výhodne pomocou karvedilolu, v kombinácii aspoň s jedným ďalším terapeutickým činidlom, ktoré sa zvolí zo skupiny zahrňujúcej inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), diuretiká a kardiálne glykozidy, pričom tento spôsob znižuje úmrtnosť pacientov, trpiacich kongestívnym zlyhaním srdca. Vynáez sa ďalej týka režimu podania zlúčenín, ktorými sú β-adrenoceptorové a $\alpha_1$adrenoceptorové antagonizujúce činidlá.

Doterajší stav techniky

Kongestívne zlyhanie srdca sa objavuje v dôsledku zhoršenej čerpacej kapacity srdca a spája sa s abnormálnym zadržiavaním vody a sodíka. Liečenie chronického mierneho

zlyhania spravidla zahŕňa obmedzenie fyzickej aktivity, obmedzenie príjmu soli a použitie diuretík.Ak tieto opatrenia nestačia, pristúpi sa spravidla k podávaniu kardiálneho glykozidu, čo je činidlo, ktoré zvyšuje silu kontrakcie srdcového svalu. Pri dlhodobom liečení chronického kongestívneho srdcového zlyhania sú predpisované inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, čo sú zlúčeniny, ktoré zabraňujú premene angiotenzínu I na presoaktívny angiotenzín II spoločne s diuretikom alebo kardiálnym glykosidom.

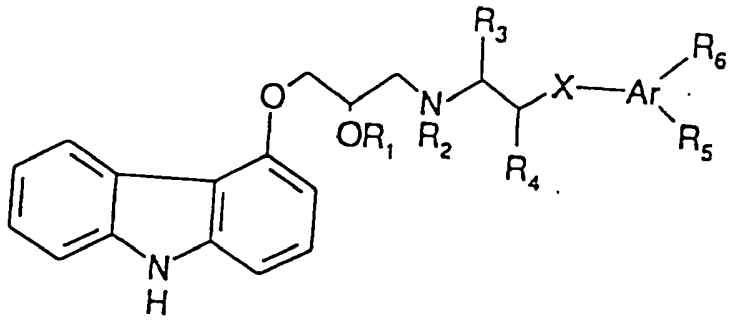
Kongestívne zlyhanie srdca je známa srdečná choroba,ktorá má za následok značnú úmrtnosť. Applefeld, M.M,. (1986) Am. J.Med., 80, dodatok 2B, 73- 77. Terapeutické činidlá, ktoré by znižovali úmrtnosť u pacientov trpiacich CHF, sú teda vysoko žiadúce.

Podstata vynálezu

Ako už bolo uvedené, vynález poskytuje nové použitie zlúčenín, ktorými sú duálne, neselektívne β -adrenoceptorové a α_1-adrenoceptorové antagonizujúce činidlá na prípravu liečív na liečenie kongestívneho srdcového zlyhania. Ako terapeutické činidlá na zníženie úmrtnosti v dôsledku kongestívneho srdcového zlyhania u cicavcov sú zvlášť výhodné karbazolyl-(4)-oxypropanolamínové zlúčeniny všeobecného vzorca I samotné alebo v spojení aspoň s jedným ďalším terapeutickým činidlom, ktoré sa zvolí zo skupiny, zahrňujúcej ACE inhibítory, diuretiká a kardiálne glykozidy. Vynález sa hlavne týka spôsobu liečenia zlúčeninou všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 znamená atóm vodíka, R_2 znamená atóm vodíka, R_3 znamená atóm vodíka, R_4 znamená atóm vodíka, X znamená atóm kyslíka, Ar znamená fenylovú

skupinu, R_5 znamená orto-OCH_3 a R_6 znamená atóm vodíka, ktorá je známa ako karvedilol, čo je (1-(karbazol-4-yloxy-3-[[2-(2-metoxyfenoxy etyl]amíno]2-propanol), alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, samotnú alebo v spojení aspoň s jedným ďalším terapeutickým činidlom, zvoleným zo skupiny zahrňujúcej ACE inhibítory, diuretiká a kardiálne glykozidy.

Patent US 4,503, 067 opisuje karbyzolyl-(4)- oxypropanolamínovej zlúčeniny všeobecného vzorca I:



(I)

v ktorom

R_1 znamená atóm vodíka, nižšiu alkánoylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka alebo arolyovú skupinu zvolenú z benzoylovej skupiny a naftoylovej skupiny,

R_2 znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu zvolenú z benzylovej skupiny, fenyletylovej skupiny a fenylpropylovej skupiny,

R_3 znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka,

R_4 znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka, alebo ak X znamená atóm kyslíka, potom R_4 môžu znamenať CH_2-O-,

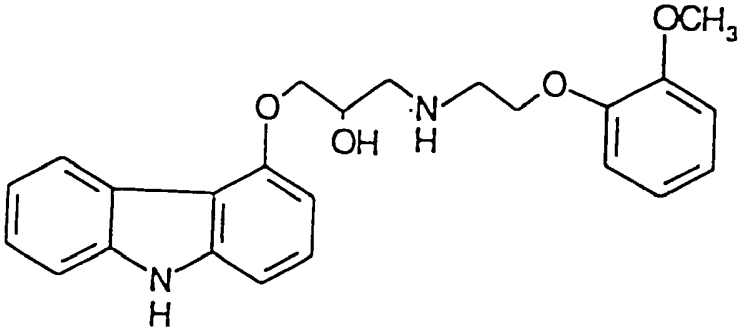
X znamená valenčnú väzbu, $-CH_2$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Ar sa zvolí z fenylovej skupiny, naftylovej skupiny, indanylovej skupiny a tetrahydronaftylovej skupiny,

R_5 a R_6 sa nezávisle zvolia z atómu vodíka, atómu fluoru, atómu chlóru, atómu brómu, hydroxylovej skupiny, nižšej alkylovej skupiny maximálne so 6 atómami uhlíka, $-CONH_2$- skupiny, nižšej alkoxyskupiny maximálne so 6 atómami uhlíka, benzyloxyskupiny, nižšej alkyltioskupiny maximálne so 6 atómami uhlíka, nižšej alkylsulfonylovej skupiny maximálne so 6 atómami uhlíka a nižšej alkylsulfonylovej skupiny maximálne so 6 atómami uhlíka,
alebo

R_5 a R_6 spoločne znamenajú metyléndioxyskupinu, a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Vynález ďalej opisuje zlúčeninu všeobecného vzorca I, skôr známu ako karvedilol, čo je (1-(karbazol-4-yloxy-3-[[2-(2-metoxyfenoxy)etyl]amino] 2-propanol),ktorý má štrukturálny vzorec II



(II)

Zúčeniny všeobecného vzorca , ktorých príkladom je karvedilol, tvorí nové účinné látky s násobným účinkom, použiteľné pri liečení miernej hypertenzie. Je známe, že karvedilol je ako konkurenčným neselektívnym β -adrenoceptorovým činidlom, tak aj vazodilatátorom a pri vyšších koncentráciách pôsobí taktiež ako antagonizujúce činidlo kalciových kanálikov. Vazodilatačné účinky karvedilolu spôsobujú v prvom rade blokovanie α_1-adrenoceptorov, kým β -adrenoceptorová blokovacia aktivita účinnej látky, ak sa použije pri liečení hypertenzie, bráni reflexnej tachykardii. Tieto mnohonásobné účinky karvedilolu sú zodpovedné za antihypertenznú účinnosť uvedenej účinnej látky u zvierat a zvlášť potom u ľudí. Viď Willete, R.N., Saurmelch, C.F.& Ruffolo,R.R., Jr (1990) Eur.J. Pharmacol., 176, 237 - 240, Nichols, A.J., Gellai, M.& Ruffolo, R.R., Jr. (1991) Fundam.Clin. Pharmacol., 5, 25 - 38, Ruffolo, R.R., Jr Gellai, M., Hieble, J.P., Wilette,R.N. & Nichols, A.J.(1990) Eur.J. Clin.Pharmacol., 38 S82-588, Ruffolo, R.R., Jr.,Boyle, D.A.,Venuti, R.P. Lukas, M.A. (1991) Drugs of Today, 27,465-492, a Yue, T. -L., Cheng.H., Lysko,P.G., Mckenna,P.J.Feuerstein,R., Gu,I., Lysko, K.A., Davis,L.L.& Feuerstein, G. (1992) J. Pharmacol. Exp.Ther., 263, 92 - 98.

Antihypertézny účinok karvedilolu je médiovaný v prvom rade znížením celkovej periférnej vaskulárnej rezistencie bez toho,že by spôsoboval pôvodné reflexné zmeny srdečného rytmu, ku ktorým bežne dochádza pri použití iných antihypertéznych činidiel. Willete,R,N.a kol.,viď vyššie, Nichols,A.J.a kol., viď vyššie, Ruffolo, R.R., Jr., Gellai,M., Hieble,J.P. Wilette R.N.& Nichols A.I.(1990) Eur.J.Clin.Pharmacol., 38 S82-S88.Karvedilol taktiež značne redukuje rozsah infarktu na

krysom,psom,prasačom modeli akútneho infarktu myokardu,Ruffolo, R.R.,Jr.a kol.,Drugs of Today, viď vyššie, čo je pravdepodobne dôsledkom jeho antioxidačného účinku pri tlmení lipidovej peroxidácie, iniciovanej voľnými kyslíkovými radikálmi. Yue T.-L. a kol, viď vyššie.

Klinické štúdie nedávno ukázali, že farmaceutické zlúčeniny, ktoré sú duálne,neselektívnymi β-adrenoceptorovými α_1- adrenoceptorovými antagonizujúcimi činidlami, hlavne karbazolyl-(4)-oxypropanolamínových zlúčenín všeobecného vzorca I, výhodne karvedilol, samotné alebo spoločne s bežnými činidlami, ktorými sú ACE inhibítory, diuretiká a kardiálne glykozidy, sú účinnými terapeutickými činidlami na liečenie CHF. Použitie týchto činidiel, napríklad karvedilolu, pri liečení CHF je prekvapivé, pretože -β blokátory sú u pacientov trpiacich zlyhaním srdca spravidla kontraindikované vzhľadom na to, že je známe, že majú nežiadúce kardiodepresívne účinky. Najprekvapivejšie na štúdiách, v ktorých boli zlúčeniny podľa vynálezu použité na liečenie CHF je to, že uvedené zlúčeniny, hlavne karvedilol, sú schopné znížiť úmrtnosť, spôsobenú CHF u ľudí, približne o 67%. Tieto výsledky boli zaznamenané pre všetky klasifikácie CHF a taktiež pre obe etiológie (ischemickú a neischemickú). Získané výsledky sú prekvapivé, pretože dve nedávne štúdie úmrtnosti, realizované za použitia β-blokátorov metoprololu (Waagstein a kol., (1993) Lancet, 342, 1441 - 1446) a bizoprololu (CIBIS investigators and committes, (1994) Circulation, 90 , 1765 - 1773) pri liečení CHF, neukazovali žiadnu zmenu v úmrtnosti medzi pacientami, liečenými účinnou látkou a pacientami, ktorým bolo podané placebo.

V rámci spôsobu liečenia podľa vynálezu možno požadovaný liečebný účinok zlúčenín všeobecného vzorca I, hlavne karvedilolu, zvýšiť použitím niektorej z uvedených zlúčenín alebo ľubovoľnej farmaceuticky prijateľnej soli uvedených zlúčenín v kombinácii s ACE inhibítormi, diuretikami a kardiálnymi glykozidmi, ktoré sú účinnými terapeutickými činidlami na liečenie CHF. Výhodné ACE inhibítory podľa vynálezu sa zvolia zo skupiny, skladajúcej sa z kaptoprilu, lizinoprilu, fosinoprilu a enalaprilu alebo ich ľubovoľných farmaceuticky účinných solí, pričom diuretiká podľa vynálezu sú výhodne hydrochlórotiazid- furosemid alebo torasemid alebo ich ľubovoľné farmaceuticky prijateľné soli. Výhodne kardiálymi glikozidmi podľa vynálezu sú digoxín, β -metyldigoxín alebo digotoxín. Ak sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, hlavne karvedilol, podajú v kombinácii s ACE inhibítormi, diuretikami alebo kardiálnymi glykozidmi, potom sa ich terapeutické účinky spočítajú. Kaptopril je komerčne dostipný a na trh ho dodáva spoločnosť E.R. Squibb & Sons Inc., Lysinopril, enalapril a hydrochlorotiazid sú komerčné produkty spoločnosti Merck & Co. Furosemid je komerčným produktom spoločnosti Hoechst- Roussel Pharmaceuticals, Inc.. Digoxín je komerčným produktom spoločnosti Burroughs Wellcome Co. a Boehringer Mannheim GmbH. Digitoxín, β-metyldigoxín, fosínopril a torasemid sú komerčnými produktami spoločnosti Boehringer Mannheim GmbH.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno bežne pripraviť spôsobmi, opísanými v patente US 4, 503, 067. Karvedilol je komerčným produktom spoločnosti SmithKline Beecham Corporation a Boehringer Mannheim GmbH (Nemecko).

Pri použití podľa vynálezu sa farmaceutické kompozície zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré zahŕňajú karvedilol samotný alebo v kombinácii s ACE inhibítormi, diuretikami alebo kardiálnymi glykozidmi, podávajú pacientom ľubovoľným lekársky prijateľným spôsobom, výhodne orálne. Pri parenterálnom podaní bude mať farmaceutická kompozícia formu sterilnej,injektovanej kvapaliny, uloženej vo vhodnom zásobníku, napríklad ampuli, alebo formou vodnej alebo bezvodej kvapalnej suspenzie. Povaha a zloženie farmaceutického nosiča, riedidla alebo masťového základu, bude samozrejme závisieť od zamýšľaného spôsobu podania, napríklad ak pôjde o intravenóznu alebo intramuskulárnu injekciu.

Farmaceutické kompozície zlúčenín všeobecného vzorca I na použitie podľa vynálezu môžu mať formu roztoku alebo lyofilizovaných práškov na parenterálne podanie. Prášky môžu byť pred použitím rekonštituované pridaním vhodného riedidla alebo iného farmaceuticky prijateľného nosiča. Kvapalná formulácia má spravidla formu pufrovaného izotonického vodného roztoku. Príkladom vhodných riedidiel je normálny izotonický soľný roztok, štandardná 5% dextróza vo vode alebo pufrovaný roztok octanu sodného alebo octanu amónneho. Táto formulácia je vhodná hlavne na parenterálne podanie, ale môže byť taktiež použitá na orálne podanie, alebo môže predstavovať náplň inhalátorov alebo rozprašovačov, ktoré odmeriavajú dávku na inzufláciu. Do formulácie podľa vynálezu môže byť žiadúce pridať masťové základy, napríklad etanol, polyvinylpyrrolidon, želatínu, hydroxycelulózu, arabskú gumu, polyetylénglykol, mannitol, chlorid sodný alebo citrát sodný.

Alternatívne možno tieto zlúčeniny zapuzdriť, tabletovať alebo pripraviť vo forme emulzie alebo sirupu na orálne podanie.Na zvýšenie kvality kompozície pre jej stabilizáciu alebo uľahčenie jej prípravy možno pridať farmaceuticky prijateľné pevné alebo kvapalné nosiče. Kvapalné nosiče zahŕňajú sirup, podzemnicový olej, olivový olej, glycerín, faziologický roztok, etanol a vodu. Pevné nosiče zahŕňajú škrob, laktózu, dihydrát síranu vápenatého, pálené magnézie, stearát horečnatý alebo kyselinu stearovú, mastik, pektín, arabskú gumu, agar alebo želatínu. Nosič môže taktiež zahŕňať pomaly sa uvoľňujúci materiál, napríklad glycerylmonostearát alebo glyceryldistearát samotný, alebo spoločne s voskom. Množstvo pevného nosiča sa mení,ale výhodne sa bude pohybovať približne v rozmedzí od 20 mg do 1 g na dávkovú jednotku. Farmaceutické prípravky sa pripravia bežnými farmaceutickými technikami, ktoré obsahujú mletie, miešanie, granulovanie a v prípade tabletových foriem lisovanie alebo mletie, miešanie a plnenie v prípade tvrdých želatínových kapsúľ. Ak sa použije kvapalný nosič, prípravok bude mať formu sirupu, elixíru, emulzie, vodnej alebo bezvodej suspenzie. Táto kvapalná formulácia sa môže podať priamo, perorálne alebo môže byť plnená do mäkkých želatínových kapsúľ.

Zlúčeniny, ktoré majú vyššie uvedené duálne vlastnosti, sú výhodne podávané v trojstupňovom aplikačnom režime. Tento režim je charakterizovaný skutočnosťou, že sa pacientom počas určitej časovej periódy podávajú zvyšujúce sa dávky účinnej látky, pokiaľ sa nedosiahne pravidelná udržiavacia dávka. Ak je táto udržiavacia dávka definovaná ako 100% hodnota, potom by mala dávka, podávaná v prvej fáze, ktorá trvá 7 až 28 dní, tvoriť 10 až 30 % udržiavacej dávky. Po tejto počiatočnej

fáze nasleduje druhá fáza aplikačného režimu, ktorá trvá 7 až 28 dní a počas ktorej by podávaná dávka mala tvoriť 20 až 70 % udržiavacej dávky. Po ukončení tejto fázy nasleduje tretia fáza, v ktorej sa denne podáva celá udržiavacia dávka. Denná udržiavacia dávka sa pohybuje medzi 10 až 100 mg uvedenej účinnej zložky.

V prípade karvedilolu, dávkovaného ľuďom pri liečení ochorenia podľa vynálezu, by dávka tejto zlúčeniny všeobecného vzorca I, výhodne karvedilolu, nemala presiahnuť dávkovú hodnotu, pohybujúcu sa približne od 3,125 do 50 mg, a výhodne by sa mala podávať dvakrát denne. Pre odborníka v danom odbore je pochopiteľné, že liečba pacienta by sa mala začať nízkym dávkovým režimom požadovanej zlúčeniny všeobecného vzorca I, hlavne karvedilolu a mali by ssa sledovať známe príznaky neznášanlivosti tejto zlúčeniny, napríklad či nie je podanie zlúčeniny sprevádzané mdlobami. Potom, ako sa ukáže, že pacient znáša podávanú zlúčeninu dobre, by sa mala dávka, ktorá je aplikovaná pacientovi, pomaly zvyšovať až na udržiavaciu dávku. Za výhodného priebehu liečenia sa liečba pacienta začína dávkovým režimom, pri ktorom sú formulácie, obsahujúce 3, 125 alebo 6,25 mg účinnej látky na jednotkovú dávku, podávané 7 až 28 dní, výhodne dvakrát denne. Najvhodnejšiu dávku pre konkrétneho pacienta stanoví praktický lekár na základe známych lekárskych princípov, medzi ktoré patrí napríklad telesná hmotnosť. V prípade, že pacient vykazuje lekársky prijateľnú znášanlivosť so zlúčeninou počas dvoch týždňov, potom sa dávka na konci druhého týždňa zdvojnásobí a pacient sa udržiava v novom, vyššom dávkovacom režime počas nasledujúcej časovej periódy, výhodne počas ďalších dvoch týždňov a počas

tejto doby sa u pacienta sledujú známky neznášanlivosti. Tento liečebný priebeh pokračuje až do okamžiku, keď sa dávka, podávaná pacientovi, dostane na udržiavaciu dávku. Výhodnou udržiavacou dávkou pre pacientov s telesnou hmotnosťou maximálne 85 kg je 25,0 mg účinnej zlúčeniny na jednotkovú dávku, ktorá sa výhodne podáva dvakrát denne. Pre pacientov, ktorých telesná hmotnosť je vyššia ako 85 kg, je vhodná udržiavacia dávka, ktorá sa pohybuje približne v rozmedzí 25,0 mg až 50,0 mg, výhodne dosahuje približne 50,0 mg účinnej zlúčeniny na jednotkovú dávku, pričom v oboch prípadoch je výhodné podávať udržiavaciu dávku dvakrát denne.

Vynález sa taktiež týka spôsobu liečenia znižujúceho úmrtnosť, ktorá je u cicavcov spôsobená kongestívnym zlyhaním srdca, pričom tento spôsob zahŕňa interné podanie účinného množstva karvedilolu cicavcovi podľa nasledujúcej schémy:

(a) farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje buď 3,125, alebo 6,25 mg karvedilolu na jednotkovú dávku sa podáva dvakrát denne počas 7 až 28 dní,

(b) potom sa počas nasledujúcich 7 až 28 dní podáva farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje 12,5 mg karvedilolu na jednotkovú dávku, a

(c) nakoniec sa raz alebo dvakrát denne podáva ako udržiavacia dávka farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje buď 25,0 alebo 50,0 karvedilolu na jednotkovú dávku.

Dávkovanie pri liečení ochorení podľa vynálezu zahŕňa u

ľudí kombináciu zlúčenín všeobecného vzorca I s bežnými činidlami. Napríklad obvyklou dávkou hydrochlórotiazidu pre dospelého človeka je 25 až 100 mg tejto zlúčeniny, aplikovanej denne v jednej dávke alebo v delenej dávke.Doporučenou východiskovou dávkou pre enalapril je 2,5 mg zlúčeniny, podávanej raz alebo dvakrát denne. Známou terapeutickou dávkovacou hranicou pre enalapril je 5až 20 mg denne, podaných vo forme jedinej dávky alebo dvoch delených dávok. Pre väščinu pacientov je zaužívanou východiskovou dennou dávkou kaptoprilu 25 mg trikrát denne, pričom u väčšiny pacientov sa dosiahne uspokojivé klinické zlepšenie pri dávke 50 až 100 mg, aplikovaej trikrát denne.

Dá sa predpokladať, že sa aktuálne výhodné dávky používaných zlúčenín v kompozíciach podľa vynálezu budú meniť v závislosti od formulovanej kompozícii, spôsobu podania, príslušnom mieste podania a pacientovi,ktorý je liečený.

Pri použití zlúčenín všeobecného vzorca I včítane zlúčeniny všeobecného vzorca II podľa vynálezu sa neočakávajú žiadne neprijateľné toxikologické účinky. Nasledujúce príklady v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

Príklady realizácie vynálezu

Štúdia úmrtnosti u CHF pacientov

Súhrn

Do multicentrálneho experimentálneho programu, ktorého cieľom bolo zistiť, či by -adrenergická blokácia mohla inhibovať nežiadúce účinky sympatickej nervovej sústavy na prežitie pri srdcovom zlyhaní, sa perspektívne prihlásilo 1052 pacientov s CHF, ktorý boli náhodne rozdelení (zdvojený slepý pokus) do skupín na 6 až 12 mesačné liečenie placebom (PBO) alebo karvedilolom (CRV). Po bežnej screenovacej perióde, sa z pacientov s CHF triedy II až IV (viď nasledujúci odstavec, ktorý diskutuje definíciu klasifikácie CI) na základe výkonu pri teste šesťminútovej chôdze vyradila frakcia, ktorá predstavovala menej ako 0,35. Podaním PBO alebo CRV sa doplnilo prebiehajúce liečenie digoxínom, diuretikami a ACE inhibítorom. Každá úmrtnosť (bez ohľadu na príčinu) sa monitorovala perspektívne konštituovaným Data and Safety Monitoring Board (DSMB). Po 25 mesiacoch DSMB doporučil, vzhľadom na zaznamenanie priaznivých účinkov CRV na prežitie, prebiehajúci experiment ukončiť. Úmrtnosť v skupine, ktorej sa aplikovalo placebo, dosiahla 8,2 %, kým v skupine, liečenej CRV dosiahla len 2,9 % (P= 0,0001,Cochran-Haenselova analýza). To predstavuje 67 % zníženie rizika úmrtnosti v dôsledku podávania CRV (95 % CI: 42% až 81 %). Podobný liečebný efekt sa dosiahol u pacientov s príznakmi CHF triedy II a triedy III až IV. U pacientov, spadajúcich do II skupiny, sa úmrtnosť znížila z 5,9 % na 1,9 %, čo predstavuje 68 % redukciu (95 % CI: 20% až 97 %) [P = 0,015] a u pacientov, spadajúcich do III až IV skupiny

sa úmrtnosť znížila z 11,0% na 4,2 %, čo predstavuje 67 % redukciu (95% CI: 30 % až 84 %), [P = 0,004, log- úroveň]. Dôležité je, že účinok CRV bol podobný ako u ischemického srdcového zlyhania (67 % zníženia rizika, P = 0,003) tak u neischemickej dilatovanej kardiomyopatie (67 % zníženie rizika, P = 0,014). Z urobeného experimentu vyplýva, že pridanie CRV k bežnej terapii je spojené s podstatnou (67 %) redukciou úmrtnosti pacientov, trpiacich chronickým CHF. Liečebný efekt je viditeľný v širokom rozsahu stupňov závažnosti a etiológie ochorenia.

Výrazom "CHF triedy II", sa tu označujú pacienti s ochorením srdca, ktoré vedie k miernemu alebo strednému obmedzeniu fyzickej aktivity. Pri odpočinku sa títo pacienti cítia normálne. Normálna fyzická aktivita však u týchto pacientov vyvoláva únavu, búšenie srdca, dusenie sa alebo anginózne bolesti. Výrazom "CHF triedy III" sa tu označujú pacienti s ochorením srdca, ktoré vedie k podstatnému obmedzeniu fyzickej aktivity. Títo pacienti sa cítia pri odpočinku dobre. Aj menšia ako normálna fyzická aktivita spôsobuje u týchto ľudí únavu, búšenie srdca, zadúšanie alebo anginózne bolesti. Výrazom "CI triedy IV" sa označujú pacienti s ochorením srdca, ktoré vedie k neschopnosti robiť akúkoľvek fyzickú činnosť bez toho, že by nepociťovali nepohodlie, príznaky srdcovej nedostatočnosti alebo anginózny syndróm. Výrazom "menšia ako normálna fyzická aktivita" sa tu rozumie zdolanie jedného poschodia schodišťa alebo prekonanie vzdialenosti 219 metrov chôdze.

Návrh štúdie

Pacienti, podrobujúci sa liečbe diuretikami, ACE inhibítormi

alebo digoxínom, sa rozdelili do štyroch sledovaných skupín na základe základného submaximálneho telesného výkonu:

- o štúdia 220, štúdia dávkovej odozvy u pacientov trpiacich stredným (NYHA II-IV) CHF, pri ktorých sa za rozhodujúce kritérium považoval výkon pri telesnej aktivite

- o štúdia 221, štúdia dávkovej odozvy u pacientov trpiacich stredným (NYHA II-IV) CI, pri ktorých sa za rozhodujúce kritérium považoval výkon pri telesnej aktivite

- o štúdia 239, dávková titračná štúdia u pacientov trpiacich vážnym (NYHA III-IV) CHF, pri ktorých bola rozhodujúcim kritériom kvalita života

- o štúdia 240, dávková titračná štúdia u pacientov trpiacich miernym (NYHA II- III) CHF, pri ktorých bol rozhodujúcim kritériom vývoj CHF.

Na skúšobnom programe sa podieľalo šeťdesiatštyri miest v USA. Všetky miesta realizovali protokol 239 a 240, kým protokol 220 realizovalo len 33 miest a protokol 221 realizovalo len 31 miest.

Hoci mal každý pokus svoj vlastný subjekt, výsledky tohoto experimentu zahŕňali každé úmrtie (bez ohľadu na príčinu). Na základe naznačeného počtu 1100 pacientov, ktorí sa experimntu zúčastnili, mal program 90 % schopnosť detekovať 50 % redukciu úmrtnosti medzi skupinou, ktorej sa podával karvedilol za predpokladu, že úmrtnosť v placebo- skupine počas trvania experimentu dosiahla úmrtnosť 12 % úmrtnosti α = 0,05).

Roztriedenie pacientov sa robilo v rámci periódy, v ktorej sa realizovalo screenovanie a imunologické testy, ktoré boli spoločné pre všetky štyri protokoly.Účelom screenovacej periódy bolo kvalifikovať pacientov pre začlenenie do štúdií, získať reprodukovateľné základné merania a rozdeliť pacientov do jednotlivých experimentálnych skupín na základe výsledkov testovania submaximálneho telesného výkonu. Počas periódy imunologických testov pacienti prijímali počas dvoch týždňov nízku dávku neoznačeného karvedilolu (6,25 mg dvakrát denne) počas dvoch týždňov. Pacienti, neschopní znášať túto dávku, neboli zaradení do experimentálnych skupín. Pacienti, ktorí znášali túto nízku dávku karvedilolu sa ihneď náhodne rozdelili do skupín a podával sa im alebo karvedilol alebo placebo, pričom dávka karvedilolu (bez označenia) sa v priebehu niekoľkých týždňov titrovala v rozmedzí od 6,25 do 50 mg dvakrát denne (alebo ekvivalentná koncentrácia placeba). Udržiavacia fáza každej štúdie sa pohybovala od šiestich do dvanásť týždňov. Po ukončení tejto periódy mali pacienti možnosť prijímať neoznačený karvedilol v rámci rozšírenej štúdie.

Výsledky

Nižšie uvedená analýza zodpovedá súboru dát, na základe ktorého DSMB doporučil ukončiť experimenty. Do tejto analýzy sú zaradení všetci pacienti,ktorí sa zúčastnili experimentov realizovaných v USA 20. januára 1995, pričom 624 pacientov prijímalo karvedilol a 356 placebo. Analýza základných charakteristík pacienta ukazuje vyváženosť medzi náhodne zostavenými skupinami.

Tabuľka 1 US testy vplyvu karvedilolu na zlyhanie srdca - základné charakteristiky

Charakteristika	Placebo (n = 356)	Karvedilol (n = 624)
Vek, priemer + SD (roky)	59,9 + 11,7	58,8 + 11,8
Pohlavie (% mužov)	62 %	62 %
Etilógia (% ischemická)	43 %	40 %
Závažnosť CHF		
Trieda II	41 %	41 %
Trieda III-IV	40 %	39 %
Neznáma	19 %	20 %
LV vyradená frakcia, priemer + SD	0,22 + 0,07	0,23 + 0,80
6 minútová chôdza (m + SD)	373 + 88	379 + 81
Krvný tlak (mmHg)	115/73	115/73
Srdcová rýchlosť (tepy/min + SD)	85 ± 13	86 ± 13

SD = štandardná odchýlka

Nižšie uvedená tabuľka 2 zaznamenáva výsledky programu, týkajúce sa celkovej úmrtnosti. Do výsledkov sú zahrnuté všetky úmrtia, ku ktorým došlo počas periódy, keď sa aplikoval karvedilol alebo placebo. Liečenie karvedilolom viedlo k 67 % redukcii rizika každej úmrtnosti. Analýza úmrtnosti pomocou určitých základných charakteristík ukazuje široké účinky tohoto liečenia, pričom na úspešnosť pri redukcii úmrtnosti nemá vplyv ani závažnosť ochorenia ani etiológia CI. U pacientov s miernym zlyhaním srdca a u pacientov so stredným zlyhaním srdca bola účinnosť liečenia porovnateľná. K porovnateľnému zníženiu úmrtnosti došlo tiež u pacientov s ischemickým a neischemickým zlyhaním srdca.

Tabuľka 2 Hodnotenie úmrtnosti v rámci US karvedilolových CHF štúdií

	Karvedilol	Placebo	Zníženie rizika (95 % Cl)	p hodnota*
Akákoľvek úmrtnosť	18/624 (2,9 %)	29/356 (8,2 %)	67 % (42 - 81)	<0,001
Trieda II CHF	7/361 (1,9 %)	12/202 (5,9 %)	68 % (20 - 97)	0,015
Trieda III - IV CHF	11/263 (4,2 %)	17/154 (11,0 %)	66 % (30 - 84)	0,004
Ischemická etiológia	10/311 (3,2 %)	16/178 (8,9 %)	67 % (32 - 85)	0,003
Neischemická etiológia	8/313 (2,5 %)	13/178 (7,3 %)	67 % (20 - 86)	0,014

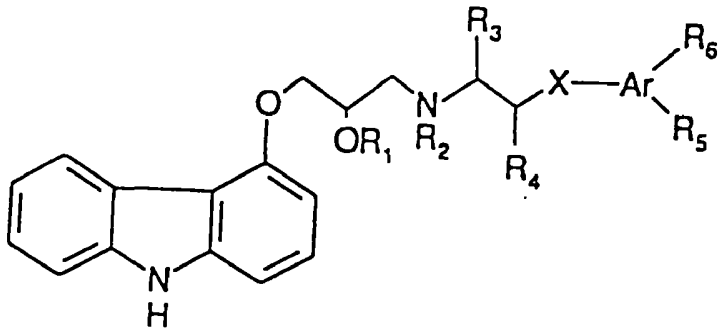
* Cochran-Mantel-Haenselova analýza

Cieľom predchádzajúcej štúdie je ilustrovať použitie zlúčenín podľa vynálezu. No tento vynález sa neobmedzuje len na túto jedinú konkrétnu realizáciu, ale zahŕňa tiež rôzne modifikácie, spadajúce do rozsahu vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený priloženými patentovými nárokmi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie zlúčeniny, ktorá je ako β - adrenoceptorovým antagonizujúcim činidlom, tak α_1 -adrenoceptorovým antagonizujúcim činidlom, na výrobu liečiva na zníženie úmrtnosti spôsobenej kongestívnym zlyhaním srdca u cicavcov, samotnej alebo v kombinácii aspoň s jedným ďalším terapeutickým činidlom, ktoré sa zvolí so skupiny zahrňujúcej inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotezín, diuretiká a kardiálne glykozidy.

2. Použitie podľa nároku 1,v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvedenou zlúčeninou je zlúčenina všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

R_1 znamená atóm vodíka, nižšiu alkánoylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka alebo aroylovú skupinu zvolenú z benzoylovej a naftoylovej skupiny

R_2 znamená atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu zvolenú s benzylovej skupiny, fenyletylovej skupiny a fenylpropylovej skupiny

R_3 znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka

R_4 znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu maximálne so 6 atómami uhlíka, alebo ak X znamená atóm kyslíka, potom R_4 spoločne R_5 môžu znamenať CH_2-O-

X znamená valenčnú väzbu, - CH_2, atóm kyslíka alebo atóm síry

Ar sa zvolí z fenylovej skupiny, naftylovej skupiny, indanylovej skupiny a tetrahydronaftylovej skupiny

R_5 a R_6 sa nezávisle zvolí z atómu vodíka, atómu fluoru, atómu chlóru, atómu brómu, hydroxylovj skupiny, nižšej alkylovej skupiny maximálne so 6 atómami uhlíka, $-CONH_2-$ skupiny, nižšej alkoxyskupiny maximálne so 6 atómami uhlíka , benzyloxyskupiny, nižšej alkyltioskupiny maximálne so 6 atómami uhlíka, nižšej alkylsulfonylovej skupiny maximálne so 6 atómami uhlíka a nižšej alkylsulfonylovej skupiny maximálne so 6 atómami uhlíka alebo

R_5 R_6 spoločne znamenajú metyléndioxyskupinu a ich farmaceuticky prijateľné soli.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvedenou zlúčeninou je karvedilol.

4. Použitie podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m,že farmaceutická formulácia, obsahujúca buď 3,125 alebo 6,25 mg karvedilolu v jednotkovej dávke, sa podáva počas 7 až 28 dní raz alebo dvakrát denne ako počiatočná dávka.

5. Použitie podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že farmaceutická formulácia, obsahujúca 12,5 mg karvedilolu v jednotkovej dávke, sa podáva počas 7 až 28 dní raz alebo dvakrát denne.

6. Použitie podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c e s a t ý m,že farmaceutická formulácia, obsahujúca buď 25,0 alebo 50,0 mg karvedilolu v jednotkovej dávke, sa podáva raz alebo dvakrát denne ako udržiavacia dávka.

7. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa uvedený ACE inhibítor zvolí zo skupiny skladajúcej sa z kaptoprilu, lizinoprilu, fosinoprilu alebo enalaprilu alebo ich ľubovoľnej farmaceuticky prijateľnej soli.

8. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvedené diuretikum sa zvolí zo skupiny skladajúcej sa z hydrochlórotiazidu, torasemidu alebo furosemidu alebo ich ľubovoľnej farmaceuticky prijateľnej soli.

9. Použitie podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že uvedený kardiálny glykozid sa zvolí zo skupiny skladajúcej sa z digoxínu, β-metyldigoxínu alebo digotoxínu.

10. Použitie karvedilolu na výrobu liečiva na zníženie úmrtnosti dôsledkom kongestívneho srdečného zlyhania u cicavcov podľa nasledujúceho režimu:

(a) farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje buď 3,125 alebo 6,25 mg karvedilolu na jednotkovú dávku sa podáva dvakrát denne počas 7 až 28 dní:

(b) potom sa počas ďalších 7 až 28 dní podáva farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje 12,5 mg karvedilolu ne jednotkovú dávku: a

(c) nakoniec sa raz alebo dvakrát denne podáva ako udržiavacia dávka farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje buď 25,0 alebo 50,0 mg karvedilolu na jednotkovú dávku.

11. Použitie podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že sa karvedilol podá spoločne aspoň s jedným ďalším terapeutickým činidlom, zvoleným zo skupiny, skladajúcej sa z inhibítora enzýmu konvertujúceho angínotenzín, diuretikum a kardiálny glykozid.

12. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1, na výrobu liečiva na liečenie CHF, ktoré má byť podávané v dennej udržiavacej dávke 10 až 100 mg, pričom toto liečivo sa podáva podľa schémy rastúcich dávok, ktoré zahŕňa tri dávkové režimy, pričom prvý režim obsahuje podanie množstva, zodpovedajúceho 10 až 30 % dennej udržiavacej dávky zlúčeniny počas 7 až 28 dní, druhý režim zahŕňa podanie množstva, zodpovedajúceho 20 až 70 % uvedenej udržiavacej dávky počas 7 až 28 dní a tretí režim zahŕňa podávanie 100 % dennej dávky, ktorý sa začne po ukončení druhého režimu.