

61666

5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ alkalmazására

szemnyomáscsökkentő szerként

ALLERGAN, INC., Irvine, California,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 02. 12.

Elsőbbsége:

1990. 03. 19. (496 879)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/00986

A nemzetközi közéleti száma: WO 91/14428

Kivonat

A találmány a szem belső nyomásának csökkentésére vagy fenntartására szolgáló gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely terápiásan hatékony mennyiségben 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza nem-toxikus, szemészetben alkalmazható hordozóanyag mellett.

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

34283

61866

7

5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ alkalmazására

szemnyomáscsökkentő szerként.

ALLERGAN, INC., Irvine, California,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

WOODWARD David, El Toro, California,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1991. 02. 12.

Elsőbbsége: 1990. 03. 19. ^{07/}(496 879)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US91/00986

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/14428

75528-5021/SL

A találmány a szem belső nyomásának csökkentésére vagy fenntartására szolgáló megoldásra vonatkozik. A találmány tárgya közelebbről olyan eljárás és készítmény, amely gyógy-szerészetileg alkalmazható hordozóanyag mellett 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t tartalmazó készítmény adagolásával lehetővé teszi a szem belső nyomásának csökkentését vagy fenntartását.

A találmány szerinti készítmény és eljárás előnyösen alkalmazható a glaukóma kezelésére, valamint minden olyan szembetegség kezelésére, amely a szem belső nyomásának növekedésével jár együtt.

Kóroktana szerint a glaukoma a primer és szekunder glaukomára osztható. A primer glaukoma felnőtteknél (örökölt glaukoma) lehet például nyílt csarnokzugu vagy akut vagy krónikusan zárt csarnokzugu. A szekunder glaukoma meglévő szembetegségekből, így szemgyulladásból, szemben belüli tumorból vagy kiterjedt hályogból származhat.

A primer glaukomát kiváltó okok még nem ismertek. A szemben belüli nyomás fokozódása azzal magyarázható, hogy elzáródik a csarnokviz elvezető nyílása. Krónikus nyílt csarnokzugu glaukománál az elülső szemcsarnok és anatómiai felépítése normálisnak tűnik, de a csarnokviz elvezetése akadályozva van. Akut vagy krónikus zárt csarnokzugu glaukománál az elülső szemcsarnok lapos, a szűrési szög beszűkült, és az iris elzárhatja a gerendahálózatot a Schlemm csatorna elején. A pupilla kitágulása esetén az iris alapja a csarnokzug felé eltolódhat, ami a szembogár elzáródáshoz és

akut görcshöz vezethet. A keskeny elülső szemcsarnokzuggal rendelkező szem különböző súlyosságú akut csarnokzug elzáródásos glaukoma rohamnak van kitéve.

A szekunder glaukoma a csarnokviznek a hátulsó szemcsarnokból az elülső szemcsarnokba, majd onnan a Schlemm csatornába történő áramlását akadályozó körülményekkel van összefüggésben. Az elülső szegmens gyulladásos betegsége megakadályozhatja a csarnokviz kiszivárgását, és így teljes hátulsó összenövést okoz az iris bombatában, és az elvezető csatornát váladékkal tömi el. A szekunder glaukoma további kiváltó okai a szemben belüli tumor, a kiterjedt hályog, a központi retinális véna elzáródása, a szemtrauma, műtéti beavatkozás, és szemben belüli vérzékenység.

Az összes típust együttvéve a glaukoma a 40 év feletti emberek mintegy 2 %-ánál jelentkezik, és éveken keresztül tünetmentes lehet, mielőtt a látás gyors csökkenését eredményezné. Azokban az esetekben, amikor a műtét nem indikált, helyi β -adrenoreceptor antagonistákat adagolnak a glaukoma kezelésére.

Ismert, hogy bizonyos eikozanoidok és származékai csökkentik a szem belső nyomását, és felhasználhatók a glaukoma kezelésére. Az eikozanoid és származékai közé egy sor, biológiailag fontos vegyület tartozik, például a prosztaglandin és származékai. A prosztaglandin-félék a prosztánsav származékai, amely a (II) képlettel ábrázolható.

Különböző típusu prosztaglandinok ismertek a prosztánsav váz aliciklikus gyűrűjén lévő szubsztituensektől és annak

szerkezetétől függően. A további csoportosítás az oldalláncban lévő telítetlen kötések száma alapján lehetséges, amit a prosztaglandin általános típusa után írunk (például prosztaglandin E_1 (PGE_1); prosztaglandin E_2 (PGE_2)), valamint az aliciklikus gyűrű szubsztituenseinek konfigurációja alapján, amit α -val vagy β -val jelölünk (például prosztaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)).

A prosztaglandinokat korábban potenciális szemnyomás növelő anyagoknak tekintették, de a legújabb kutatások kimutatták, hogy egyes prosztaglandin-félék hatékony szemnyomás csökkentőek, és a glaukoma hosszantartó gyógyszerészeti kezelésére alkalmazhatók (például Bito L.Z.: Biological Protection with Prostaglandins, Cohen M.M., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 231-252 (1985); Bito L.Z.: Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas, Drance S.M. és Neufeld A.H., New York, Grune és Stratton, 477-505 (1984)). Az ilyen prosztaglandin-félékre példaként említhető a $PGF_{2\alpha}$, $PGF_{1\alpha}$, PGE_2 és egyes lipid oldható észterek, így az 1-2 szénatomos alkil-észterek, és 1-izopropil-észterek.

Bár a pontos hatásmechanizmus még nem ismert, a legutóbbi kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a prosztaglandinok által csökkentett szemben belüli nyomás fokozza az oveoszklerális áramlást (Nilsson és munkatársai: Invest. ophthalmol. Vis. Sci. 28(kiegészítő kötet) 284 (1987)).

A $PGF_{2\alpha}$ izopropil-észtere lényegesen nagyobb nyomáscsökkentő hatékonysággal rendelkezik, mint az alapvegyület,

ami a feltételezések szerint azzal magyarázható, hogy könnyebben áthatol a szaruhártyán. Korábban ezt a vegyületet tartották a leghatékonyabb szemnyomáscsökkentő szernek (Bito L.Z.: Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987); Siebold és munkatársai: Prodrug 5, 3 (1989)).

Bár a proszttaglandinok a tapasztalatok szerint mentesek a szemészeti mellékhatásoktól, az ilyen vegyületek helyi alkalmazása a szem felületén (a kötőhártyán) vérbőséget és idegen test érzékenységet vált ki. Ezek a hatások elsősorban a $\text{PGF}_{2\alpha}$ és prodrogjai, például 1-izopropil-észtere esetén humán betegeknél jelentkeznek. A proszttaglandinok klinikai alkalmazhatóságát a szem fokozott belső nyomásának, például a glaukoma kezelésében jelentősen korlátozzák ezek a mellékhatások.

Fokozott szemnyomáscsökkentő hatékonyság mellett mellékhatásoktól mentes vagy legfeljebb csekély mellékhatást mutató proszttaglandin észter-származékokat ismertet a 386 835 alapszámu USA-beli szabadalmi bejelentés, amely elsősorban 11-acil-proszttaglandinokat, így 11-pivaloil-, 11-acetil-, 11-izobutiril-, 11-valeril- és 11-izovaleril- $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t ismertet. Szemnyomáscsökkentő 15-acil-proszttaglandin-származékokat ismertet a 357 394 számu USA-beli szabadalmi bejelentés. Szemnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek továbbá a proszttaglandin 11,15-, 9,15- és 9,11-diészterei, például 11,15-dipivaloil- $\text{PGF}_{2\alpha}$ (385 645; 386 312 és 386 834 számu USA-beli szabadalmi bejelentések).

A jelen bejelentés 5-transz-proszttaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ és ezt

tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazására vonatkozik glaukoma és fokozott szemnyomás kezelésére. Meglepő módon az 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$, amely az 5-6-helyzetű kettős kötést a természetben előforduló cisz konfiguráció helyett transz konfigurációban tartalmazza, a szem belső nyomását csökkentő hatékonysággal rendelkezik lényegesen enyhébb káros mellékhatások, így szemfelületi vérbőség mellett. Az 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ ezért kiválóan alkalmazható a szem fokozott belső nyomásával járó állapotok, így nyílt látószögű glaukoma, zárt látószögű glaukoma, fokozott szemnyomás, műtét utáni és lézeres kezelés utáni trabekulektomia kezelésére, és a műtéti beavatkozás előkészítésére.

A találmány tárgya tehát topikálisan adagolható és a fokozott szemnyomás kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként (I) képletű 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t vagy ennek sóját tartalmazza gyógyszerészetiileg alkalmazható segédanyagok mellett. A hatóanyag terápiás mennyisége általában mintegy 0,0001-5 tömeg%. A találmány szerinti készítmény további adalékanyagként segédoldószereket, pH-beállító anyagokat, viszkozitást befolyásoló anyagokat, antibiotikumokat és más előnyös adalékanyagokat tartalmazhat.

A találmány tárgya továbbá eljárás fokozott szemnyomás kezelésére, amelynek során terápiásan hatékony mennyiségben 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját adagoljuk.

A találmány tárgya továbbá szemészeti oldat, amely

terápiásan hatékony mennyiségben $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t vagy farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza nem-toxikus, szemészetben alkalmazható folyékony vivőanyagok mellett, amit a beltartalom szabályozott leadását biztosító formában szereplünk ki.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely a beltartalom szabályozott leadását biztosító tárolóból, és

egy fent definiált szemészeti oldatból áll.

A találmány értelmében tehát hatóanyagként $\text{PGF}_{2\alpha}$ -t vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját használjuk. A $\text{PGF}_{2\alpha}$ az (I) képlettel ábrázolható. A képletben a megvas-tagított folyamatos vonal B konfigurációra, míg a szaggatott vonal a kapcsolódó hidroxilcsoportok α konfigurációjára utal.

Mint fent említettük, méréseink szerint a $\text{PGF}_{2\alpha}$ embereknel és emlősöknél a szemben topikálisan adagolva csökkenti a szemben belüli nyomást. A prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ topikális adagolása azonban különböző mellékhatásokat, így szaruhártya vérbőséget, szuró fájdalmat és idegen test érzékenységet okozhat, amelynek mértéke a beteg alkatától és a megfelelő nyomáscsökkentéshez szükséges dózistól függően a kellemetlentől az elviselhetetlenig terjed. Emellett, a prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ a szemben átmeneti tulnyomást okozhat.

Azt találtuk, hogy a fokozott szemnyomás hatékonyan csökkenthető az 5-transz-prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -val. Az 5-transz-prosztaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, ahol az 5-6-helyzetű kettős

kötés transz konfigurációban áll, lényegében ugyanolyan szemnyomáscsökkentő hatékonysággal rendelkezik, mint a természetes proszttaglandin $F_{2\alpha}$, a mellékhatások, elsősorban a szaruhártya vérbőség azonban lényegesen kisebb mértékű. Emellett, az 5-transz-proszttaglandin $F_{2\alpha}$ a dózistól függő mértékben kevésbé fokozza a szem belső nyomását, ami a glaukoma kezelésében nemkívánatos mellékhatás.

A $PGF_{2\alpha}$ -t az (I) képlet szabad sav formájában ábrázolja. Szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti szemészeti készítményekben bármely megfelelő só felhasználható. Ennek megfelelően az (I) képletű vegyület 1-helyzetű szénatomján található karbonsav csoport végződhet OH-ra, amikoris szabad savról, illetve OR-re - ahol R jelentése valamely anion -, amikoris farmakológiailag alkalmazható sóról van szó. Farmakológiai szempontból bármely olyan só alkalmazható, amely megtartja az eredeti vegyület hatékonyságát, és nem vált ki káros vagy nemkívánatos mellékhatásokat a kezelt betegben vagy annak állapotában.

A gyógyszerészetileg alkalmazható sók előállításához felhasználhatók szervetlen vagy szerves bázisok. Ezek a sók mono- vagy polivalens ionokat is tartalmazhatnak. Előnyösen alkalmazhatók a szervetlen kationok, így a nátrium, kálium, kalcium, magnézium és cink. A szerves sók előállíthatók különböző aminok, így ammónium sók esetében mono-, di- és trialkil-aminok vagy etanol-aminok segítségével. Megfelelő sók állíthatók elő koffein, trometamin és hasonló molekulák felhasználásával is. Ha a savaddíciós sókat aminok segítsé-

gével állítjuk elő, bármely szervetlen vagy szerves sav alkalmazható. Sóként előnyösen használhatók a hidrogén-klorid sók, szulfát sók, foszfát sók, és 2-6 szénatomos, egyszerű szerves mono- vagy disavak. A kvaterner ammónium-vegyületek előállításához alkilezőszerként alkalmazható például a metil-jodid.

A gyógyszerkészítmény előállításához a hatóanyagként alkalmazott 5-transz $\text{PGF}_{2\alpha}$ vagy ennek farmakológiailag alkalmazható savaddíciós sója hatékony mennyiségét a szokásos szemészetileg alkalmazható gyógyszerészeti hordozóanyagokkal keverjük, és helyi adagolásra alkalmas dózisegységgé alakítjuk. A hatóanyag terápiásan hatékony mennyisége általában 0,0001-5 vegyes%, előnyösen 0,001-0,1 vegyes% a folyékony készítményben.

Szemészeti célra előnyösen alkalmazhatók azok az oldatok, amelyek fő hordozóanyagként fiziológiás sóoldatot tartalmaznak. A szemészeti oldat pH-értéke előnyösen 6,5-7,2, amit megfelelő puffer-rendszerrel állítunk be. A készítmény további adalékanyagként a szokásos gyógyszerészeti adalékanyagokat és stabilizátorokat tartalmazhatja.

Adalékanyagként előnyösen alkalmazhatók a benzalkónium-klorid, klór-butanol, timerozál, fenil-merkuri-acetát és fenil-merkuri-nitrát. A találmány szerinti szemészeti készítményekben hordozóanyagként előnyösen alkalmazható például a poli(vinil-alkohol), a povidon, hidroxipropilmetil-cellulóz, poloxamer, karboximetil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz és megfelelő tisztaságú víz.

A találmány szerinti készítményt kívánt esetben izotonikusra állítjuk. Ehhez különböző sók alkalmazhatók, példaként emlithető a nátrium-klorid, kálium-klorid, mannitol és glicerin, valamint egyéb, természetileg alkalmazható, és izotonikus értéket beállító anyagok.

A pH beállítására különböző puffer-rendszerek alkalmazhatók, példaként emlithetők az acetát-pufferek, citrát-pufferek, foszfát-pufferek és borát-pufferek. A találmány szerinti készítmény pH értékének beállításához adott esetben alkalmazhatók savak vagy bázisok is.

A további adalékanyagként alkalmazott természetes antioxidánsokra példaként emlithetők a nátrium-metabiszulfát, nátrium-tioszulfát, acetil-cisztein, butilezett hidroxianizol, és butilezett hidroxitoluol.

A találmány szerinti természetes készítményekben további adalékanyagként alkalmazhatók különböző kelátképzők, például dinátrium-edentát.

Az egyes komponenseket előnyösen az alábbi mennyiségekben alkalmazzuk:

hatóanyag	mintegy 0,001-5	vegyes%
konzerválószer	0-0,10	vegyes%
hordozóanyag	0-40	vegyes%
izotonikus értéket beállító		
	anyag	1-10 vegyes%
puffer		0,01-10 vegyes%
pH-beállító		pH = 4,5-7,5 értékig
antioxidáns		a szükséges mennyiségben

tisztított víz ad 100 vegyes%.

A hatóanyag aktuális dózisa az alkalmazott vegyülettől, és a kezelt beteg állapotától függ, a konkrét érték meghatározása szakember feladata.

A találmány szerinti szemészeti készítményeket előnyösen a beltartalom szabályozott adagolását biztosító formában szereljük ki, ilyenekre példaként említhetők a csepegtetővel ellátott tárolóedények. A készítmény cseppenként történő adagolására alkalmas tartóedényt előnyösen inert, nem-toxikus műanyagból állítjuk elő, és az edény általában 0,5-15 µl oldatot tartalmaz.

A találmányt közelebbről az alábbi példával mutatjuk be.

1. példa

Kísérleti mennyiségű 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t és prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t 2 vegyes% nátrium-karbonátban oldunk, és 0,1n sósavval pH = 7,0 értékre állítjuk. A kísérleti nyulat egy csepp 0,01 %, 0,1 % vagy 1 % koncentrációju oldattal kezeljük, amikor is az egyenként 6-8 állatból álló három kísérleti csoport 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t és prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t kap. A szem belső nyomását a kezelés pillanatában, majd 0,5, 1, 2, 3, 4 és 6 óra elteltével mérjük. A szaruhártya vérbőséget vizuálisan ellenőrizzük, és jelenlétét, illetve távollétét különböző mértékben kifejezve feljegyezzük.

Az 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ és a prosztaglandin $F_{2\alpha}$

adagolása esetén kapott eredmények összehasonlításából megállapíthatjuk, hogy a szem belső nyomását hasonló mértékben csökkentik. A prosztaglandin $F_{2\alpha}$ azonban szaruhártya vérbőséget okoz az alacsony belső nyomás mellett, míg az alacsony (0,01 %) és közepes (0,1 %) dózisban alkalmazott 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ azonos mértékben csökkenti a szem belső nyomását, de legfeljebb minimális vérbőséget okoz, míg 0,1 % dózis esetén szaruhártya vérbőség nem figyelhető meg. Emellett, a dózistól függő mértékben az 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ kisebb mértékben okoz fokozott belső nyomást, ami a glaukoma terápiája szempontjából különösen előnyös.

A találmány szerinti megoldást általánosan és részleteiben ismerteti a fenti leírás, szakember számára azonban nyilvánvaló, hogy különböző olyan módosítások lehetnek, amelyek nem térnek el a találmány lényegéből, ezért ezek is az oltalmi körhöz tartoznak.

Szabadalmi igénypontok

1. A szem belső nyomásának csökkentésére vagy megtartására alkalmas gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy terápiásan hatékony mennyiségben (I) képletű 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ hatóanyagot vagy annak farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza nem-toxikus, szemészetileg alkalmazható hordozóanyag mellett, a szem helyi kezelésére alkalmas készítmény formájában.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, **azzal jellemezve**, hogy hatóanyagként 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t tartalmaz.

3. Eljárás a szem túlnyomásának kezelésére, **azzal jellemezve**, hogy az emlősnek terápiásan hatékony mennyiségben 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját adagoljuk.

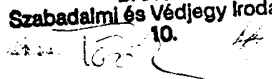
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t adagolunk.

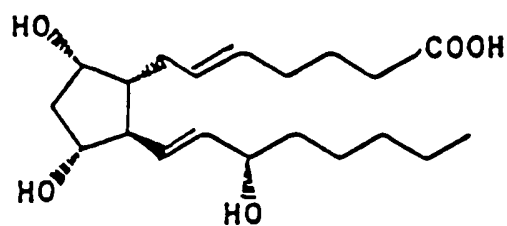
5. Szemészeti oldat, **azzal jellemezve**, hogy terápiásan hatékony mennyiségben 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza nem-toxikus, szemészetben alkalmazható folyékony vivőanyag mellett, a hatóanyag pontos adagolására alkalmas készítmény formájában.

6. Gyógyszerkészítmény, **azzal jellemezve**, hogy beltartalom pontos adagolására alkalmas tárolóeszközből, és

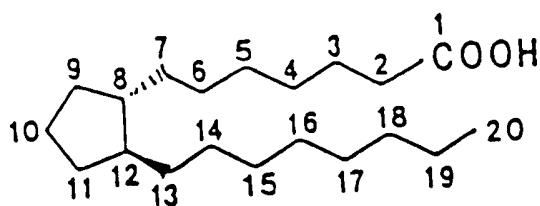
egy természetes oldatból áll, amely 5-transz-prosztaglandin $F_{2\alpha}$ -t vagy ennek farmakológiailag alkalmazható sóját tartalmazza nem-toxikus, természetileg alkalmazható folyékony hordozóanyag mellett.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
10. 



(I)



(II)