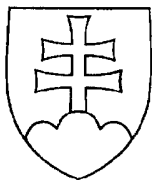


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **27. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/287 434**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 8. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/EP02/04677**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/102401**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1451-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**A61K 38/09,
A61P 25/28**

(71) Prihlasovateľ: **ZENTARIS GMBH, Frankfurt/Main, DE;**

(72) Pôvodca: **Engel Jürgen, Alzenau, DE;**
Voegeli Rainer, Biebergemünd-Bieber, DE;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob liečenia demencie a neurodegeneratívnych chorôb strednými dávkami LHRH antagonistov**

(57) Anotácia:
Je opísané použitie LHRH antagonistov na prípravu liečiva
na liečenie demencie a neurodegeneratívnych chorôb u ľudí
podávaním stredných dávok, ktoré nespôsobujú kastráciu.
Výhodným LHRH antagonistom je cetorelix.

Spôsob liečenia demencie a deurodegeneratívnych chorôb strednými dávkami LHRH antagonistov

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu liečenia demencie a neurodegeneratívnych chorôb strednými dávkami LHRH antagonistov, ktoré nespôsobujú kastráciu.

Doterajší stav techniky

Furuya, Shuichi a kol. (svetový patentový spis číslo WO 01/78780) popisujú prostriedky pre prevenciu a liečenie Alzheimerovej choroby, ktoré obsahujú zlúčeninu vykazujúcu GnRH antagonizmus pôsobiaci preventívne a liečebne na Alzheimerovu chorobu malou toxicitou.

Bowen R.L. a kol. v svojej štúdii ukázali, že koncentrácia folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a lutenizujúceho hormónu (LH) v sére sú významne vyššie u jedincov trpiacich demenciou, napríklad Alzheimerovou chorobou. Bowen a kol. (CA 2,309,395 US priorita zo 4. júna 1990, 09/326,1801) opisujú zníženie FSH a LH na minimálne hladiny použitím kastročných dávok analógov LH-uvoľňujúceho hormónu (LHRH) alebo super-agonistov alebo antagonistov.

Toto liečenie by bolo sprevádzané vysoko nežiadúcimi vedľajšími účinkami znižujúcimi hladiny sexuálneho hormónu na kastročnú úroveň, čo by viedlo k strate alebo zníženiu libida, sexuálnej túžby a sexuálnej potencie. U mužov a pre-menopauzálnych žien by toto liečenie viedlo tiež k typickým príznakom poklesu sexuálnych hormónov, ako sú napríklad návaly. Navyiac by ženy trpeli stratou kostných

minerálov, ktorá by liečenie obmedzovala. Tieto vedľajšie účinky by mohli byť znížené hormonálnou náhradnou terapiou.

Teraz sa zistilo, že liečenie strednými dávkami LHRH antagonistov vedie na submaximálne zníženie FSH a LH na normálne hladiny, ktoré zachovávajú hladiny sexuálneho hormónu nad kastročným prahom.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie LHRH antagonistov k príprave liečiva na liečenie demencie a neurodegeneratívnych chorôb u ľudí podávaním stredných dávok, ktoré nespôsobujú kastráciu.

Také liečenie je vysoko výhodné, pretože poskytuje žiadané výsledky normalizácie hladín FSH a LH bez nežiadúcich vedľajších účinkov blokády sexuálneho hormónu. Tým sa stáva prídavné liečenie náhradou sexuálneho hormónu zbytočné.

Vynález sa tiež týka liečenia demencie a neurodegeneratívnych chorôb strednými dávkami LHRH antagonistov, pričom antagonistom je výhodne cetorelix, taverelix, antide alebo abarelix. Antagonistom môže byť tiež LHRH antagonista D-63 153 (Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-MH₂), popísaný v literatúre (PCT prihláška vynálezu, svetový patentový spis číslo WO 00/55190 A1).

Uvedený antagonista LHRH môže vykazovať tiež heteroyklickú skeletovú štruktúru. Takými peptidomimetikami sú napríklad:

- 1-[7-chlór-3-(3,5-dimetylfenyl)-2-oxo-4-(2-piperidin-2-yl-etoxy(-1,2-dihydrochinolín-6-yl)-3-pyridín-2-yl-močovina (popísaná v svetovom patentovom spise číslo WO 97/44339),
- 3-[(benzylmetyllamino)metyl]-2-terc-butyl-8-(2-fluórbenzyl)-6-(3-metoxifyenyl)-7-metyl-8H-imidazo[1,2-alprimidín-5-on (popísaný v patentovom spise číslo WO 01/29044),
- 1-etylpropylestér kyseliny 2-(2,5-dimetylfurán-3-yl)-8-(2-fluórbenzyl)-3-([metyl-(2-pyridín-2-yletyl)amino)metyl)-5-oxo-5,8-dihydroimidazo[1,2-alpyrimidín-6-karboxylovej (popísaný v svetovom patentovom spise číslo WO 00/69859,
- 3-((-2-[2-(3,5-difluórfenyl)-1-(2-metoxybenzoyl)-2-oxoethylidén]-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl-amino)metyl)-benzonitril (popísaný v svetovom patentovom spise číslo WO 02/025533.

Antagonista LHRH sa podáva v mesačných dávkach 10 až 100 mg za mesiac a liečenie sa opakuje za mesiac, za dva mesiace alebo po niekoľkých mesiacoch.

Podľa výhodného uskutočnenia sa antagonista LHRH podáva v mesačných dávkach v rozmedzí 30 až 60 mg za mesiac a liečenie sa opakuje každý mesiac, za dva mesiace alebo po uplynutí niekoľkých mesiacov.

Farmaceutickým prostriedkom LHRH antagonistu vhodným na terapeutické liečenie demencie alebo neurodegeneratívnych chorôb môžu byť napríklad

- a) prostriedky s acetátovou soľou účinných látok v koncentrácii 1 mg/1 ml alebo nižšou, pričom sa lyofilizovaný prášok môže rozpustiť vo vode na injektovanie alebo v kyseline glukonovej,

- b) prostriedky s acetátovou soľou účinných látok v koncentrácii v rozmedzí 1,5 až 5,0 mg/1 ml, výhodne 2,5 mg/1 ml, pričom sa lyofilizovaný prášok môže rozpustiť vo vode na injektovanie alebo v kyseline glukonovej,
- c) prostriedky s pamoátovou soľou účinných látok v koncentrácii v rozmedzí 10 až 30 mg/ml, výhodne 15 mg/ 1 ml, pričom sa lyofilizovaný prášok môže rozpustiť v kyseline glukonovej alebo vo vode na injektovanie.

Vhodné excipienty a dávkovacie formy sú popísané v literatúre (K. H. Bauer, K. H. Frömming a C. Fuehrer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6. vydanie, Stuttgart 1999, str. 163 až 186 (excipienty) a str. 227-386 (dávkovacie formy), vrátane tam citovaných odkazov).

Antagonista LHRH sa môže podávať napríklad subkutánne, orálne, intramuskulárne alebo inhalačne.

Uvedené choroby je možné liečiť podľa nasledujúceho príkladu uskutočnenia:

Príklad uskutočnenia vynálezu

V jednom uskutočnení vynálezu sa podáva 30 až 60 mg cetorelixu jednou injekciou za mesiac. V liečbe sa pokračuje každý mesiac. V inom uskutočnení sa v liečbe pokračuje po dvoch mesiacoch alebo po niekoľkých mesiacoch po podaní jedinej dávky.

Priemyselná využiteľnosť

Dávka LHRH antagonistov na prevenciu a terapiu demencie alebo neurodegeneratívnych chorôb bez nežiadúcej kastrácie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie LHRH antagonistov na prípravu liečiva na liečenie demencie a neurodegeneratívnych chorôb u ľudí podávaním stredných dávok, ktoré nespôsobujú kastráciu.
2. Použitie podľa nároku 1, pričom sa podáva raz mesačne jediná dávka 10 až 100 mg antagonistu LHRH.
3. Použitie podľa nároku 1 a 2, pričom sa podáva raz mesačne jediná dávka 30 až 60 mg antagonistu LHRH.
4. Použitie podľa nároku 1 ž 3, pričom sa dávka podáva mesačne alebo za dva mesiace alebo po niekoľkých mesiacoch.
5. Použitie podľa nároku 1 až 4, pričom liečenou chorobou je Alzheimerova choroba.
6. Použitie podľa nároku 1 až 5, pričom LHRH antagonistom je cetrorelix.
7. Použitie podľa nároku 1 až 5, pričom LHRH antagonistom je taverelix.
8. Použitie podľa nároku 1 až 5, pričom LHRH antagonistom je antide.
9. Použitie podľa nároku 1 až 5, pričom antagonistom je abarelix.
10. Použitie podľa nároku 1 ž 5, pričom LHRH antagonistom je D-63 153 (Ac-D-Nal-D-pCl-Phe-D-Pal-Ser-N-Me-Tyr-D-Hci-Nle-Arg-Pro-D-Ala-NH₂).

11. Použitie podľa nároku 1 až 5, pričom LHRH antanostom je peptidomimetikum.

12. Použitie podľa nároku 11, pričom peptidomimetikom je

- 1-[7-chlór-3-(3,5-dimetylfenyl)-2-oxo-4-(2-piperidín-2-yl-etoxy(-1,2-dihydrochinolín-6-yl)-3-pyridín-2-yl-močovina,
- 3-[(benzylmetyllamino)metyl]-2-terc-butyl-8-(2-fluórbenzyl)-6-(3-metoxymetyl)-7-metyl-8H-imidazo[1,2-alprimidín-5-on,
- 1-etylpropylestér kyseliny 2-(2,5-dimetylfurán-3-yl)-8-(2-fluórbenzyl)-3-([metyl-(2-pyridín-2-yletyl)amino)metyl)-5-oxo-5,8-dihydroimidazo[1,2-alpyrimidín-6-karboxylovej,
3-((-2-[2-(3,5-difluórfenyl)-1-(2-metoxymetyl)-2-oxoethylidén]-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl-amino)metyl)-benzonitril.