

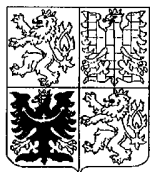
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3736

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.04.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.04.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/044591**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/07862**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/47365**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 01 N 43/40

A 01 N 43/36

(71) Přihlašovatel:

ELI LILLY AND COMPANY,
Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:

Anderson Pamela Wang, Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:

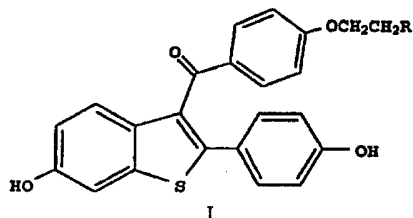
Švorčík Otakar JUDr., Háfkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob redukce fibrinogenu

(57) Anotace:

Způsob redukce fibrinogenu u člověka, při kterém se člověku s touto potřebou podává sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R představuje N-pyrrolidinyl nebo N-piperidinyl nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.



Způsob redukce fibrinogenu

Oblast techniky

Vynález se týká způsob redukce fibrinogenu. Týká se oboru medicínální chemie, farmakologie a klinické medicíny, týkající se systému koagulace krve (srážení) u člověka.

Dosavadní stav techniky

Koagulace je výsledkem komplexního systému, který řídí tvorbu matric proteinů. Tyto matrice proteinů, společně s dalšími elementy jako jsou destičky, tvoří bariéru, která je schopná zastavit transport vitálních tělesných tekutin, zejména krve. Traumatické poškození cév způsobující krvácení, je řízeno koagulačním systémem a chyba v tomto systému může vyústit ve vážné, život ohrožující situace, jako je hemofilie. Je ovšem mnoho situací, kdy koagulační systém může být nevhodně aktivován, z čehož vyplýne zablokování toku vitálních tekutin jako je krev a způsobení vážného poškození daných tkání. Patologické příklady vztahující se k nevhodné a patologické koagulaci zahrnují plicní embolii, myokardiální ischemii, myokardiální infarkt, mozkové trombózy, mrtvici, lokální hyperkoagulovatelnost způsobenou zánětem, syndromy vztahující se k diseminované intravaskulární koagulaci a podobně. Je tudíž potřeba konstantní rovnováhy a kontroly koagulačního systému, aby se udržela homeostáza a dobré zdraví. Fibrinogen je a 3,4 KD dimerický protein, nalezený

v krevním oběhu a v dalších tělesných tekutinách. Tento protein je zdrojem nebo rezervoárem proteinu fibrinu. Fibrin is hlavní stavební kámen pro matrici, která tvoří sraženinu v cirkulačním systému.

V koagulačním systému je fibrinogen přeměněn na rozpustný fibrin pomocí enzymu trombinu. Thrombinová produkce z jeho prekurzoru, protrombinu, je řízena komplexní posloupností proteinových interakcí, které jsou známy jako vnitřní a vnější koagulační systémy. Rozpustný fibrin, produkovaný působením trombinu na fibrinogen, je dále konvertován na nerozpustnou formu působením faktoru XIIIa. Výsledný nerozpustný fibrin tvoří matrici, která společně s dalšími částicemi, jako jsou krevní destičky, způsobuje tvorbu sraženiny nebo trombu a tak zastavuje tok krve.

(Další detaily týkající se koagulačního systému, viz: "Goodman a Gilman's, The Pharmacologic Basis of Therapeutics", Eds. Gilman A.G., Goodman, L.S. a Gilman, A., 6th Ed., Macmillan Publishing Co., NYC, 1980, kap. 58; "Harrison's Principles of Internal Medicine", Eds. Isselbacher, Adams, Braunwald, Petersdorf a Wilson, 9th Ed., McGraw-Hill Book Co. NYC, 1980, kap. 54; a reference tam citované).

V současnosti existuje množství terapeutických činidel, která jsou použitelná pro řízení koagulačního systému. Každé z těchto činidel, i když často účinných v prevenci nebo léčbě nevhodné koagulace, má nežádoucí vedlejší účinky, který limitují jeho použití. Příklady činidel, která zabraňují koagulaci, zahrnují:

21.10.99

1) Heparin, glykosaminoglykanový polymer, zahrnující několik koagulačních faktorů, vedoucích ke snížené přeměně protrombinu na thrombin. Toto činidlo je třeba podávat injekcí a jelikož se jedná o heterogenní směs, řízení jeho působení je často obtížné.

2) Kumariny a indan-1,3-diony, například warfarin, dikumarol, fenindion, atd., ovlivňují na vitamínu K závislé faktory srážení. Ačkoliv tato činidla jsou účinná a orálně dostupná, jsou často až příliš účinná a musí být věnována velká péče, aby se omezilo potentialní nekontrolované krvácení, které může vést ke zvýšení nemocnosti a úmrtnosti.

Navíc, existují také látky, které léčí krevní sraženiny, které se již vytvořily a látky které odbourávají nechtěně se formující sraženiny. Tyto látky jiným mechanismem než látky popsané výše a to tak, že aktivují přeměnu plasminogenu na plasmin, který dále hydrolyzuje fibrin a tím rozpouští vytvořené nebo vytvářející se sraženinu. Látky tohoto druhu jsou známy jako trombolytická činidla a zahrnují streptokinázu, urokinázu, a aktivátor plasminogenu. Tato činidla jsou velmi drahá a musí být podávána injekcí, což omezuje jejich užitečnost pro prevenci.

Každé z těchto činidel trpí jedním z obvyklých vedlejších účinků, které se vztahují k jejich mechanismu působení a který omezuje jejich použitelnost. Tendence být příliš účinný buď v zabraňování vytvoření sraženiny nebo při hydrolýze těch sraženin, které jsou nutné, nebo jinými slovy příliš úzký farmaceutický index, které tyto

21.10.99

sloučeniny nabízejí, je společný problém všech těchto činidel a lze předpokládat že i dalších činidel, které pracují na stejném principu. Proto je většina obvykle používaných činidel kontraindikována u pacientů, kteří podstupují chirurgický zákrok, biopsii, CPR nebo procedury, které zahrnují použití katetru nebo dalších faktorů, u kterých je riziko krvácení. Takové faktory zahrnují vředy, zranění, hypertenzi, infekce, předcházející mrtvici a podobně.

Úzký terapeutický index známých anti-koagulantů a thrombolytik představuje problém v běžných situacích, kde by bylo užitečné mít možnost lépe řídit hladinu anti-koagulace. Například chirurg je často postaven před dilema, když stav pacienta vyžaduje chirurgický zákrok, ale zároveň potřebuje anti-koagulační terapii. Pacient, který trpí srdeční ischemií může potřebovat chirurgický zákrok, kterým je by-pass a vytváření sraženiny je nutné pro zhojení rány, způsobené chirurgickým zákrokem, avšak nevhodné sraženiny mohou zvýšit ischemii nebo způsobit infarkt.

Kromě toho v současné době dostupná činidla přináší potenciální problémy, pokud jsou používána pro prevenci nežádoucí koagulace vzhledem k jejich tendenci stát se patologicky hypokoagulační, což způsobuje, že jsou při použití nepředvídatelná a je zde možnost, že se stanou nebezpečnými při dlouhodobém používání. Například pacienti, kteří jsou léčeni současnými činidly pro prevenci ischemie, jako například mozková mrtvice, jsou vystaveni riziku krvácení v případě traumatické události jako je pád nebo zlomenina kosti.

21.10.99

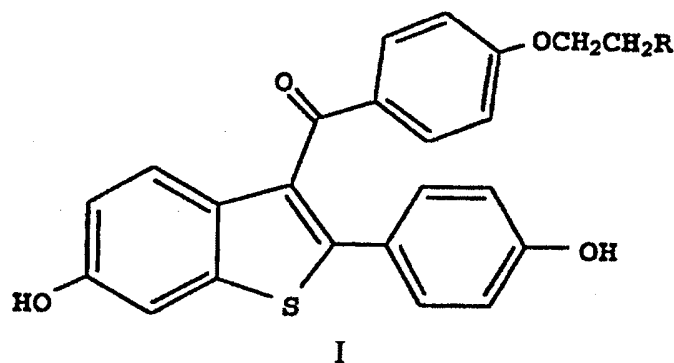
Je zřejmé, že by bylo velkým přínosem pro medicinu, pokud by bylo dostupné činidlo, které by neblokovalo nebo neničilo užitečné sraženiny, ale spíše by snižovalo práh srážlivosti s cílem snížit riziko nevhodné nebo patologické sraženiny.

Je známo, že estrogen snižuje úroveň fibrinogenu u člověka. Je také známo, že estrogen vytváří velmi významný ochranný účinek na kardiovaskulární systém. Existuje značná kontroverze týkající se přesného mechanismu, kterým estrogen dosahuje svého ochranného účinku. Použití estrogenu pro léčbu nadměrné koagulace nebylo podrobně studováno v důsledku jeho nežádoucích vedlejších účinků. Tyto vedlejší účinky jsou působení na sexuální diferencované tkáně u mužů nebo hrozba rakoviny dělohy nebo prsu u žen. Současné studie však prokázaly vztah mezi používáním estrogenu u post-menopausálních žen a snížením počtu srdečních infarktů, které jsou důsledkem nevhodné koagulace. Činidlo, které by mělo schopnost inhibovat nevhodnou koagulaci, jako je estrogen, ale bez jeho vedlejších účinků, by mělo velký význam pro humánní medicinu.

Kromě dobře dokumentované role fibrinogenu v koagulační kaskádě se fibrinogen objevuje jako faktor u několika dalších patologií. Fibrinogen a fibrin byly nalezeny v synoviální tekutině kloubů, ve kterých probíhá zánět. Fibrinogen a fibrin jsou spojovány s metastázami novotvarů. Klesající hladina fibrinogenu u těchto stavů bez nežádoucí hypo-koagulace může být užitečná.

Předmět vynálezu

Předložený vynález se týká způsobu snižování hladiny fibrinogenu člověka, který zahrnuje podávání člověku, který má jeho potřebu, účinného množství sloučeniny obecného vzorce I:



ve kterém:

R je N-pyrrolidinyl or N-piperidinyl;

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

Předložený vynález se týká objevu, že zvolená skupina 2-aryl-3-arylbenzo[b]thiofenů, sloučenin obecného vzorce I, je použitelná pro snižování hladiny fibrinogenu u člověka.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" znamená adiční sůl kyseliny nebo báze, o které je známo, že je netoxická a je běžně zmiňována ve farmaceutické literatuře. Běžně používané adiční soli kyselin zahrnují: anorganické soli, vytvořené adicí kyseliny sírové, kyseliny dusičné, kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny fosforité a podobně; nebo organické

solí, vytvořené adicí kyseliny octové, kyseliny mravenčí, kyseliny benzoové, kyseliny citronové, kyseliny methansulfonové a podobně. Běžně používané adiční soli bází jsou soli vytvořené s hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, s hydroxidem amonným, alkylaminy a aromatickými aminy a podobně. Výhodnou solí podle předloženého vynálezu je hydrochloridová sůl.

Výhodné provedení předloženého vynálezu je hydrochloridová sůl sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R představuje N-piperidinyll. Tato sloučenina, nazývaná Raloxifen, má chemický název

hydrochlorid [2-(4-hydroxyphenyl)-6-hydroxybenzo[b]thien-3-yl] [4-[2-(1-piperidinyll)ethoxy]fenyl]methanonu.

Sloučeniny, používané ve způsobech a farmaceutických přípravcích podle předloženého vynálezu mohou být vyrobeny způsoby, které jsou detailně popsány v US patentu č. 4,133,814 a US patentu č. 4,418,068, které jsou zde uvedeny jako reference. Obecně řečeno způsob výroby začíná benzo[b]thiofenem, který má 6-hydroxylovou skupinu a skupinu 2-(4- hydroxyfenyl). Výchozí materiál se chrání ochrannými skupinami, acyluje pomocí 4-[2-(1-piperidinyll)ethoxy] benzoylu nebo 4-[2-(1-pyrolidinyll)ethoxy]benzoylu a zbaví se ochrany, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I.

Farmaceutické přípravky mohou být připraveny způsoby, které jsou známy ze stavu techniky. Například mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu připraveny spolu s obvyklými excipienty, ředidly nebo nosiči a formovány do

tvaru tablet, kapslí a podobně. Příklady takových excipientů, ředidel nebo nosičů, které jsou vhodné pro takové přípravky zahrnují: plnidla jako jsou škrob, cukr, manitol a deriváty křemíku; vazebná činidla jako je karboxymethylovaná celulóza a další celulózové deriváty, algináty, želatina a polyvinylpyrrolidon; zvlhčující činidla jako je glycerol; desintegrační činidla jako je agar agar, uhličitán vápenatý a hydrogenuhličitán sodný; činidla pro zpomalení rozpouštění jako je parafin; urychlovače resorpce jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; povrchově aktivní činidla jako je ketyl alkohol, glycerol monostearát; adsorpční nosiče jako je kaolin a bentonit; a lubrifikační činidla jako je talek, stearan vápenatý a hořečnatý a pevné polyethylglykoly. Konečnou farmaceutickou formou mohou být: pilulky, tablety, prášky, pastilky, sirupy, aerosoly, váčky, oplatky, elixíry, suspenze, emulze, masti, čípky, sterilní injektovatelné roztoky nebo sterilně balené prášky a podobně, v závislosti na typu použitého excipientu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také dobře vhodné pro vytváření přípravků s trvalým uvolňováním. Přípravky mohou také být uzpůsobeny tak, aby uvolňovaly účinnou složku pouze nebo především v určité části trávicího traktu, pokud možno v průběhu daného časového intervalu. Takové přípravky zahrnují povlaky, obaly nebo ochranné matrice, které mohou být vytvořeny z polymerických látek nebo vosků.

Konkrétní dávky sloučenin obecného vzorce I, které jsou potřebné pro snížení hladiny fibrinogenu nebo pro léčbu,

21.10.99

inhibici nebo prevenci symptomů u pacienta, který trpí nevhodnou koagulací, snížením hladiny fibrinogenu, závisí na závažnosti stavu, způsobu podávání a frekvenci podávání, které budou nejlépe určeny ošetřujícím lékařem. Obecně jsou přijatelné a účinné dávky v rozmezí od 10 mg do 800 mg a obvykleji od 20 mg do 100 mg. Takové dávky jsou pacientovi, který má jejich potřebu, podávány jednou až třikrát denně nebo tak často, jak je nutné pro účinnost léčby.

Přípravky které následují jsou podány za účelem ilustrace předmětu vynálezu a neomezují jej žádným způsobem. Celkové množství účinných složek v takových přípravcích představuje od 0,1% do 99,9% hmot. přípravku. Výraz „účinná složka“ znamená sloučeninu obecného vzorce I, výhodně Raloxifen.

Přípravek 1: Želatinové kapsle

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	50-600
Škrob NF	0-500
Škrob, sypký prášek	0-500
Silikonová kapalina 350 centistokes	0-15

Složky jsou smíchány, prosívány přes síto s otvory 45 U.S. mesh a plněny do tvrdých želatinových kapslí.

Přípravek 2: Tablety

Složka	Množství (mg/tableta)
Účinná složka	60
Škrob	10-50
Celulóza, mikrokryсталická	10-20
Polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	5
Sodná karboxymethylcelulóza	5
Stearan hořečnatý	1
Talek	1-5

Účinná složka, škrob a celulóza se prosívají přes síto s otvory 45 U.S. mesh a jsou důkladně smíchány. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smíchá se zbývajícím práškem a potom je protlačován přes síto s otvory 14 U.S. mesh. Takto získané granule se suší při teplotě 50-60 °C a prosívají přes síto s otvory 18 U.S. mesh. Sodná karboxymethylcelulóza, stearan hořečnatý a talek, předběžně prosíváné přes síto s otvory 60 U.S. mesh, jsou přidán k výše uvedeným granulím a důkladně smíchány. Vzniklý materiál se lisuje na tabletovém stroji na tablety.

21.10.99

Přípravek 3: Aerosol

Složka	Hmotnost
Účinná složka	0,50
Ethanol	29,50
Propelent 22 (Chlordifluormethan)	70,00
Celkově	100,00

Účinná složka se smíchá s ethanolem a směs se přidá k části propelentu 22, ochladí se na teplotu 30 °C a přenesse do plnicího zařízení. Požadované množství se potom vloží do zásobníku z nerezové oceli a zředí zbytkem propelentu. K zásobníku se potom připevní ventilová jednotka.

Přípravek 4: Čípky

Složka	Hmotnost
Účinná složka	250 mg
Glyceridy nasycených mastných kyselin	3000 mg

Účinná složka se prosívá přes síto s otvory 60 U.S. mesh a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin, které byly před tím zahřáty na teplotu tání. Směs se vlije do čípkové formy a ponechá ochladnout.

Přípravek 5: Suspenze

Suspenze, z nichž každá obsahuje 100 mg sloučeniny obecného vzorce I na dávku 5 ml.

Složka	Hmotnost
Účinná složka	100 mg
Sodná karboxymethylcelulóza	50 mg
Sirup	1,25 ml
Roztok kyseliny benzoové (0,1M)	0,10 ml
Ochucovadlo	q.v.
Kolorant	q.v.
Čistá voda do objemu celkově	do 5 ml

Sloučenina obecného vzorce I se prosívá přes síto s otvory 45 U.S. mesh a smíchá se sodnou karboxymethylcelulózou a sirup na jemnou pastu. Přidá se roztok kyseliny benzoové, ochucovadlo a kolorant, zředěné ve vodě a směs se důkladně míchá. Přidá se dodatečná voda, která zvýší objem přípravu na konečnou hodnotu.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklad předloženého vynálezu je podán pro osvětlení předloženého vynálezu a v žádném případě by neměl být interpretován jako omezení rozsahu předmětu vynálezu.

Třista devadesát zdravých postmenopausálních žen bylo náhodně rozděleno do čtyř skupin. Jedna skupina dostávala placebo, jedna dostávala hormonovou nahrazovací léčbu (HRT

- hormone replacement terapie) (konjugované ekvinové estrogeny (Ptemarin) v dávce 0,625 mg/den a 2,5 mg medroxyprogesteron acetátu (Provera) v dávce 2,5 mg/den), jedna skupina dostávala hydrochlorid Raloxifenu (obecný vzorec I, ve kterém R je N-piperidinyl) v dávce 60 mg/den a jedna skupina dostávala hydrochlorid Raloxifenu v dávce 120 mg/den. Všechny skupiny dostávaly dávku orální cestou. Před započítím terapie byla určena základní hladina fibrinogenu u každé pacientky. Hladiny fibrinogenu byly určovány každých 6 měsíců terapie. Výsledky jsou udávány jako střední hodnota poklesu hladiny fibrinogenu po ukončení terapie ve srovnání s hladinou na počátku, udané v procentech. Výsledky tohoto klinického pokusu jsou přehledně uvedeny v Tabulce 1. Bylo také zjištěno, že žádná ze zkoumaných terapeutických skupin nevykázala žádné mimořádné události nežádoucího krvácení ani žádné významné patologické vedlejší účinky.

Tabulka 1

Skupina terapie	Procento poklesu
Placebo	2,05
HRT	2,82
Raloxifen 60 mg	-12,18 ^{a,b}
Raloxifen 120 mg	-13,05 ^{a,b}

a $p < 0,05$ ve srovnání s placebem

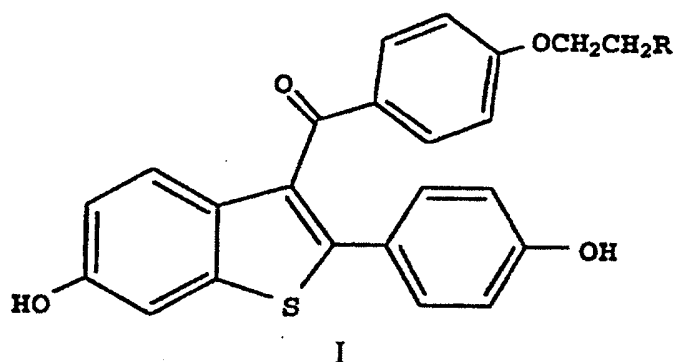
b $p < 0,05$ ve srovnání s HRT

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob redukce fibrinogenu u člověka, **vyznačující se tím**, že se člověku s touto potřebou podává sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R představuje N-pyrrolidinyln nebo N-piperidinyln;
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že R představuje N-piperidinyln.

3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že sloučenina hydrochloridová sůl.

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že člověkem je žena.

21.10.99

5. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že žena je postmenopausální.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že podávaná dávka je 60 mg/den orálním způsobem.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík