PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 3025

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/135
A 61 P 25/22
A 61 P 25/24

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.03.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00302207**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/FI01/00266**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/068067**

(71) Přihlašovatel:
ORION CORPORATION, Espoo, FI;

(72) Původce:
Kanerva Harri, Lohja, FI;
Mäki-Ikola Outi, Turku, FI;

(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léčba chorob vztahujících se k serotonergnímu systému

(57) Anotace:

Předkládané řešení se týká deramciclanu (1R,2S,4R)-(-)-2-[N,N-(dimethylaminoethoxyl]-2-fenyl-1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]heptanu a jeho použití při léčbě chorob vztahujících se k serotonergnímu systému u lití, zejména deprese a úzkosti.

CZ 2002 - 3025 A3

08.01.03

PV 2002-3025

Léčba chorob vztahujících se k serotonergnímu systému

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká deramciclanu, (1R,2S,4R)-(-)--2-[N,N-(dimethylaminoethoxy)]-2-fenyl-1,7,7-trimethylbicyklo[2.2.1]heptanu a jeho použití při léčbě chorob vztahujících se k serotonergnímu systému. Specifiky se předkládaný vynález týká použití deramciclanu k léčbě deprese.

Dále se předkládaný vynález týká použití deramciclanu k léčbě úzkosti, zejména chronické úzkosti včetně GAD, při orální denní dávce člověku okolo 30 mg. Denní dávka se může podat jednou denně nebo může být rozdělena do několika dávek. Například při podání jednou denně se dosáhne větší harmonie než při podání násobných denních dávek.

Dosavadní stav techniky

Příprava deramciclanu jako volné báze a jako fumarátové soli je popsána patentovém spise Maďarska č. 212 547. Další farmaceuticky přijatelné adiční soli deramciclanu s kyselinou mohou vznikat s anorganickými kyselinami (například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou) nebo organickými kyselinami (například s kyselinou octovou, kyselinou vinnou). Fumarátová sůl je příkladem takové farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Bylo prokázáno, že deramciclan vykazuje u některých zvířecích modelů při podání různými cestami účinky, které jsou podobné anxiolytickým účinkům a že se ve vazebných studiích in vitro deramciclan váže s vysokou afinitou k serotoninovým $5HT_{2A}$ a $5\text{-}HT_{2C}$ receptorovým subtypům, čímž je silným antagonistou těchto receptorů (Gacsalyi, I. a kol., Drug Dv

Res (1997) 40: 333-348). V pitném testu u krys (Vogel, J. R. a kol.,Psychopharmacologia (1971) 21:1-7) byl deramciclan aktivní po jednom orálním podání v dávce 1 mg/kg a 10 mg/kg. V testu na vzájemné chování u krys (File, S. E. J. Neurosci Methods (1980) 2: 219-238) deramciclan zvyšoval vzájemné chování do určité šíře, přičemž minimální účinná dávka při jednom intraperitoneálním podání byla 0,7 mg/kg. V testech se dvěma odděleními u myší (Crawley, J. a F. K. Goodwin, Pharmacol Biochem Behav. (1980) 13, 167-170. & Crawley, J. N., Pharmacol. Biochem. and Behav. (1981) 15, 695-699) byl deramciclan aktivní při jedné subkutánní dávce 3 mg/kg. V testu u myší („marble-buryink test) (Broekkamp, C. L. a kol., Eur. J. Pharmacol. (1986) 126: 223-229) byla účinná dávka 10 mg/kg a 30 mg/kg při orálním podání. Nicméně, deramciclan byl celkově neúčinný v testu ve zvýšeném bludišti u krys (Handley, S. L. a S. Mithani, 1984, Effects of Alpha-Adrenoceptor Agonists and Antagonists in Maze-Exploration Model of „Fear"-Motivated Behaviour, Naunyn-Schmiedeberg´s Archives of Pharmacology, 321, 1-5) po jedné dávce podané interperitenoálně v rozsahu 0,1 mg/kg až 5 mg/kg. Nicméně, deramciclan byl schopný zeslabit caeruleinem indukované snížení v exploarčním chování při intraperitoneální dávce 0,5 mg/kg v testu ve zvýšeném bludišti.

Možná antidepresivní aktivita deramciclanu byla hodnocena v různých konvenčních zvířecích modelech (Gascalyi, I a kol., Drug Dv Res (1997) 40: 333-348). V testu na zjišťování bezradnosti u krys (Giral a kol., Reversal of helpless behaviour in rats by putative 5-HT1A agonists. biol. psychiatry 23: 237-242) dávka deramciclanu zeslabila bezradné chování indukované elektrickými šoky na pacičky při intraperitoneálním podání 1 až 10 mg/kg, opakovaném osmkrát, dvakrát denně před testem. Bylo zjištěno, že účinek deramciclanu je zanedbatelný, dokonce i při relativně vysokých dávkách, 48-160 mg/kg, když byl hod-

nocen na tetrabenazinem indukovanou ptózu u myší podle metody Howarda a kol. (Howard, J. L. a kol., (1981) Empirical behavioral of depression with emphasis on tetrabenazine antagonism. Enna S. J., Malick J. B., Richelson E. (edit.): Antidepressants: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives. New York: Raven Press, str. 107). V násilném plavacím testu u krys (Porsolt R. D. a kol., Eur. J. Pharmacol. (1978) 47: 379-391) byl deramciclan zřetelně neúčinný při orálních dávkách 25 a 100 mg/kg.

Tak, deramciclan je účinný u některých zvířecích modelů úzkosti po orálních dávkách v rozsahu 1 mg/kg až 30 mg/kg u myší a krys. Dále bylo zjištěno, že deramciclan je neúčinný u zvířecích modulů deprese dokonce i po vysokých perorálních dávkách u myší a u krys, což je v souladu s výsledky, které uvádějí, že agonisté receptoru 5-HT_{2C} jsou účinné u zvířecích modelů deprese (Moreau J. L. a kol. European Neuropsychopharmacology 6: 169-175, 1996).

Autoradiografickou distribuční studií provedenou v celém těle s deramciclanem značeným tritiem u krys (Hazai, I a kol., J. Pharmacol. 51: 165-174, 1999) bylo zjištěno, že při dávkách 3 mg/kg po intravenózním podání byla vysoká radioaktivita (v závislosti na množství deramciclanu) v některých orgánech, včetně krve a mozku, ale při orálním podání bylo množství podstatně nižší, zejména v mozku.

Srovnávací farmakokinetická studie orálního podání deramciclanu u krys, psů, králíku a lidí (Klebovich a kol., Pharm. Pharmacol. Commun., 4: 129-136, 1998) ukázala, že křivka koncentrace v plasmě po podání jedné 3 mg/kg orální dávky krysám (psům, králíkům) a lidem vykazuje značné specifické diference u jednotlivých živočichů. V hodnotách vrcholů koncentrace plasmy (Cmax) byly podstatné rozdíly: Cmax

byla 5,4 ng/ml u krys a 217,5 ng/ml u člověka při stejné orální dávce, tj. 3 mg/kg. Tak by měla být při orální dávce deramciclanu použita u člověka 40x nižší dávka než u krysy k dosažení stejné maximální koncentrace v plasmě. Dále, celkové množství deramciclanu absorbované v krvi, vypočteno podle hodnot oblasti pod křivkou (Area Under Curve, AUC $_{0-\infty}$) z koncentrací v plasmě a funkce času, ukázala podstatné rozdíly mezi jednotlivými druhy. Střední hodnoty AUC $_{0-\infty}$ po podání jedné orální dávky deramciclanu byly 11,9 ng hod/ml a 3737,8 ng hod/ml u krys respektive u lidí. Tak více než 300x nižší orální dávky u lidí než u krys by měly vést ke stejné expozici. Vycházeje pouze z rozdílů Cmax u lidí a u krys lze předpokládat, že podstatně nižší dávky budou aktivnější na centrální nervovou soustavu u lidí než u krys. Minimální orálně účinná dávka proti úzkosti u krys byla 1 mg/kg (pro celý rozsah 1 - 30 mg/kg), tj. u člověka o hmotnosti 70 kg by měla být pak 70 mg dávka. Bylo prokázáno, dosažení stejné aktivní koncentrace v plazmě u lidí se dosáhne, jestliže se rozdělí dávka u krys čtyřiceti. Tak po dělení 70 mg/40 získáme 1,75 mg (tj. 0,025 mg/kg) jako účinnou dávku u člověka.

Vazba deramciclanu k receptorům serotoninu 5-HT_{2A} ve frontálním kortexu zdravých mužských dobrovolníků po jedné orální dávce 20, 50 a 150 mg deramciclanu je diskutována v Kanerva, H. a kol., Psychopharmacology (1999 145: 76-81). Stanovení obsazení $5HT_{2A}$ v mozku deramciclanem u lidí prokázalo, že 90% a 50% receptorového obsazení bylo dosaženo při koncentraci deramciclanu v plasmě okolo 70 ng/ml a 21 ng/ml. Farmakokinetiky jedné dávky deramciclanu a během orálních dávek 10 mg, 30 mg a 6 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů jsou diskutovány v Kanerva, H., Pharmakokinetic studies on deramciclane. Kuopio University Publications A. Pharmaceutical Sciences 39, 1999. Po jedné dávce orálního podání 20 mg a 30 mg deramciclanu byly hodnoty Cmax 24 ± 9,4 ng/ml a 27 ± 6,1

08.01.03

ng/ml. Při opakovaném podání deramciclanu po dobu 1 týdne, Cmin a Cmax při jedné dávce 60 mg a 20 mg denně byl prokázán rozsah mezi 48 až 91 ng/ml respektive 16 až 33 ng ml.

Vzhledem k tomu, že shora uvedená experimentální data u lidí a zvířat neuvádějí opakované podávání deramciclanu způsobující stabilní koncentrace v plasmě u léčených pacientů, bylo nemožné předvídat přesné orální dávky deramciclanu účinné při léčbě lidí. Dále, bylo zcela neočekávané, že deramciclan bude účinný při léčbě depresivních symptomů.

Úzkost je normální emoční pocit, v souvislosti s různými situacemi ohrožení a úzkosti. Vnější ohrožení je prožíváno jako strach, zatímco nejasné a neidentifikované pocity jsou prožívány jako úzkost. Jestliže úzkost trvá, může se rozvinout v patologickou chorobu. Choroby úzkosti se dělí specifičtěji v diagnostické choroby, například v paniku, fobii a celkovou chorobnou úzkost (GAD). GAD je chronická nemoc, spojená s nadbytečnou úzkostí a soužením trvajícím alespoň posledních šest měsíců. Dále, úzkost a soužení jsou spojovány s neklidem, únavou, obtížemi v soustředění nebo pocitu vynechávání paměti, podrážděním, svalového napětí a poruchami spánku. Tyto symptomy mohou být spuštěny z různých příčin, a regulace úzkosti je pro pacienta velmi obtížná.

Úzkost je obvykle léčena benzodiazepiny, SSRI a buspironem, které nejsou optimálními léčivými postupy, vzhledem k nepříznivým reakcím a profilům účinnosti. Dále, při použití tradičních anxiolytik často dochází k recidivě nemoci, různým druhům účinků po vynechání léku, k vývoji tolerance vůči léčivu a rovněž k opakování nemoci. Například, aby nedocházelo k účinkům při vysazení léku lékaři obvykle postupně omezují dávky léku (tj. postupně snižují jeho denní dávky), dříve než dojde k zastavení léčby. Pacienti mají

tendenci k toleranci vůči těmto tradičním sloučeninám. K vývoji tolerance často dochází u těch pacientů, kteří vyžadují během léčby větší množství léčiva k dosažení stejného terapeutického účinku.

Při léčbě psychiatrických chorob s chronickým průběhem, jako je úzkost je důležité zabránit recidivě a opakování nemoci. Po akutní léčebné fázi se může udržovat zlepšený stav a recidivě může být zabráněno pokračováním v léčbě u těch pacientů, kteří kladně reagují na léčbu nebo u kterých došlo k poklesu nemoci. Po uvedené kontinuální léčebné fázi, pokud bylo dosaženo regenerace, pokračování v nemoci může být zabráněno tak zvanou udržovací léčbou, během níž se mohou denní dávky snížit, například na polovinu původních dávek.

Podstata vynálezu

Existuje značná potřeba k získání anxiolytického léčiva, které nebude vykazovat účinky v důsledku vysazení léku a které nebude způsobovat toleranci u pacientů. Dále dostatečná účinnost pokud se týká recidivy a opakování nemoci jsou důležitými vlastnostmi dobré funkce léčiva. Vynálezci předkládaného vynálezu jsou přesvědčeni, že deramciclan splňuje takovou potřebu.

Další předměty a výhody předkládaného vynálezu jsou částečně uvedeny v popisu který následuje a částečně budou zřejmé z popisu nebo mohou být získány při využívání vynálezu. Předměty a výhody předkládaného vynálezu budou realizovány za použití prvků a kombinací zejména uvedených v přiložených nárocích.

Je třeba vzít v úvahu, že jak shora uvedený popis a následující podrobný popis jsou uvedeny pouze pro ilustraci a

žádném případě neomezují rozsah předkládaného vynálezu, jak je uvedený v nárocích.

Stručný popis výkresů

Obrázek 1 obsahuje počet respondentů (alespoň 50% redukce na HAM-A škále).

Podrobný popis vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí orální denní dávky okolo 20 až 30 mg deramciclanu pro léčbu chorob serotonergního systému u lidí. Jedna z chorob serotonergního systému, která je léčitelná podle předkládaného vynálezu je chronická úzkost. Předkládaný vynález také zahrnuje léčbu GAD. Dalším předmětem předkládaného vynálezu je léčba chronické úzkosti, kde pacient nepoznal recidivu úzkosti.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob léčení deprese u lidí.

Ještě dalším předmětem předkládaného vynálezu je léčebný režim za použití deramciclanu, který nevyžaduje, aby nedocházelo k účinkům po vysazení léčiva, snižování dávky před zakončením léčby. Jinými slovy, v tomto provedení pacient může pokračovat tak, že bude dostávat plnou léčebnou dávku až do doby zakončení léčby a nebude trpět účinky v důsledku vysazení léčiva, ke kterým dochází při používání konvenčních léčiv. V režimu podle vynálezu se podává pacientovi standardní dávka deramciclanu po dostatečnou periodu, například po dobu od tří týdnů do 10 let, například po dobu od dvou měsíců do 5 let, například od dvou měsíců do 2 let, aby došlo k ulehčení symptomů, načež se léčba náhle přeruší. Výrazem „náhle přeruší" se míní, že dávka se dávka se sníží během 24 hodin ze

08.01.03

standardní dávky na méně než čtvrtinu standardní dávky, výhodně na nulu.

V konvenční formulaci s relativně rychlým uvolňováním se může použít dávka okolo 30 mg deramciclanu. Pokud se použije formulace s odpovídajícím pomalým uvolňováním, dávka může být nižší, například okolo 20 mg.

Předkládaný vynález také objevuje, že při léčbě chorob souvisejících s úzkostí u lidí za použití deramciclanu se nejúčinnější klinické odezvy dosáhne při orální dávce okolo 30 mg. Bylo zjištěno, že pokud se použije pro léčbu úzkosti deramciclan, zejména GAD, orální dávka ve výši 30 mg bude dávat nejlepší výsledky na Hamiltonově škále úzkosti (HAM-A). Dále, při párovém porovnání kritérií reagujících osob (alespoň 50% snížení na HAM-A škále) mezi dávkou deramciclanu a placebem byla orální dávka 30 mg statisticky lepší než placebo.

Dále předkládaný vynález objevuje, že deramciclan je účinný při léčbě depresivních chorob u lidí. Konkrétně bylo zjištěno, že stejná orální dávka 30 mg deramciclanu, která je účinná při léčbě úzkosti, byla účinná při léčbě symptomů deprese na MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale).

Výraz „okolo" s ohledem na dávkové množství zahrnuje přirozené průmyslové variace v dávkových množstvích léčiv, které jsou podávány pacientovi. Například variace ± 5 % v daném dávkovém množství v metodách podle vynálezu bude v předkládaném vynálezu zahrnuta výrazem „okolo". Například dávka 30 mg ± 5 % je v provedení předkládaného vynálezu vyjádřena frází „okolo 30 mg".

Příklady provedení vynálezu

06.01.03

Účinnost deramciclanu přo léčbě úzkosti, zejména GAD byla studována v randomizované dvojitě slepé studii placebo-kontrola. Dále byla hodnocena závislost účinků na dávce deramciclanu. Do studie bylo zahrnuto celkem 208 pacientů. Subjekty byly náhodně rozděleny do čtyř paralelních skupin a dostávali jednu tabletu dvakrát denně placeba, 5 mg (= 10 mg/den), 15 mg (30 mg/den) nebo 30 mg (= 60 mg/den) deramciclanu. Studie začala s jednotýdenní periodou, kdy pacienti dostávali pouze placebo, následovala osmitýdenní perioda placebo-kontrolovaná aktivní léčba a dvoutýdenní vymývací perioda s placebem.

Účinnost deramciclanu na symptomy úzkosti byla sledována účinností na proměnné Hamiltonově škále úzkosti (HAM-A), analyzováním změny stavu a použitím kritérií reagujících osob (celkový výsledek alespoň 50% snížení na HAM-A škále).

Účinnost deramciclanu na symptomy deprese byla studovány za použití MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale)

Výsledky

Úzkost

Výsledek HAM-A se snížil o 14,5 bodů ze základu ve skupině, která dostávala 15 mg nebo 30 mg dávku dvakrát denně. Nicméně skupina s pouze 15 mg dávkou dvakrát denně se lišila statisticky významně od podání placeba ($p = 0,006$). Nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi 5 mg dávkou podávanou dvakrát denně a placebem. Proto zvýšení dávky nad 15 mg dvakrát denně nezvyšuje účinnost.

Počet respondentů (alespoň 50% snížení na HAM-A škále) je znázorněno na obrázku 1. Respondenční kritéria byla dosažena v 54 % (n = 27), 57 % (n = 31), 76 % (n = 39) a 70 % (n = 39) při podávání placeba, 5 mg, 15 mg a 30 mg dávky dvakrát denně. Ve srovnání mezi dávkovými úrovněmi deramciclanu a placeba, pouze 15 mg dávka dvakrát denně byla lepší než placebo (p = 0,020).

Symptomy při vysazení léku

Po zastavení shora popsané 8-týdenní periody nebyly pozorovány žádné účinky na zastavení léčby (měřeno Physician´s Withdrawal Checklist, PWC). Toto je odlišné a překvapující od zkušeností s většinou jiných léčiv účinných při léčbě úzkosti.

Tabulka 1. Hodnoty PWC po osmi týdnech (když byla léčba zastavena) a deseti týdnech (po dvoutýdenní periodě vymývání)

dávka	po 8 týdenní léčbě	po dvoutýdenním promývání
placebo	12(10)	12(11)
5 mg deramciclanu 2x denně	9(7)	9(8)
15 mg deramciclanu 2x denně	7(8)	8(7)
30 mg deramciclanu 2x denně	8(8)	8(7)

Závěrem, deramciclan nezpůsobuje žádné symptomy po vysazení léčiva při náhlém přerušení léčby. Proto se může použít při léčbě serotonergních nemocí bez jakýchkoli účinků, souvisejících s vysazením léčiva.

Deprese

Stavy za použití MADRS se snížily podstatně a statisticky významně v obou skupinách, kterým byla podávána dávka 15 mg a 30 mg dvakrát denně (7,7 a 8,0 bodů, p = 0,028 a 0,016). Dávka ve výši 5 mg dvakrát denně byla neúčinná. Tak bylo zjištěno, že obě denní orální dávky 30 mg a 60 mg deramciclanu jsou účinné při léčbě symptomů deprese.

Ačkoli byl vynález ilustrován předchozími příklady, není omezen na materiály použité v těchto příkladech; vynález je zaměřen na obecnou oblast, jak je zde popsána. Mohou být provedeny různé modifikace, aniž by došlo k odchylce od myšlenky a rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití deramciclanu v přípravě léčiva pro léčbu chorob souvisejících se serotonergním systémem u lidí v orální denní dávce 20 až 30 mg.

2. Použití podle nároku 1, kde choroba je úzkost.

3. Použití podle nároku 2, kde úzkost je chronická.

4. Použití podle nároku 3, kde pacient nepoznal recidivu choroby.

5. Použití podle nároku 4, kde choroba je celková choroba úzkosti.

6. Použití podle nároku 5, kde denní dávka je okolo 30 mg.

7. Použití deramciclanu při přípravě léčiva pro léčbu chorob souvisejících s depresí u lidí.

8. Použití podle nároku 7, kde deramciclan se podává orálně.

9. Použití podle nároku 8, kde orální denní dávka činí okolo 30 mg.

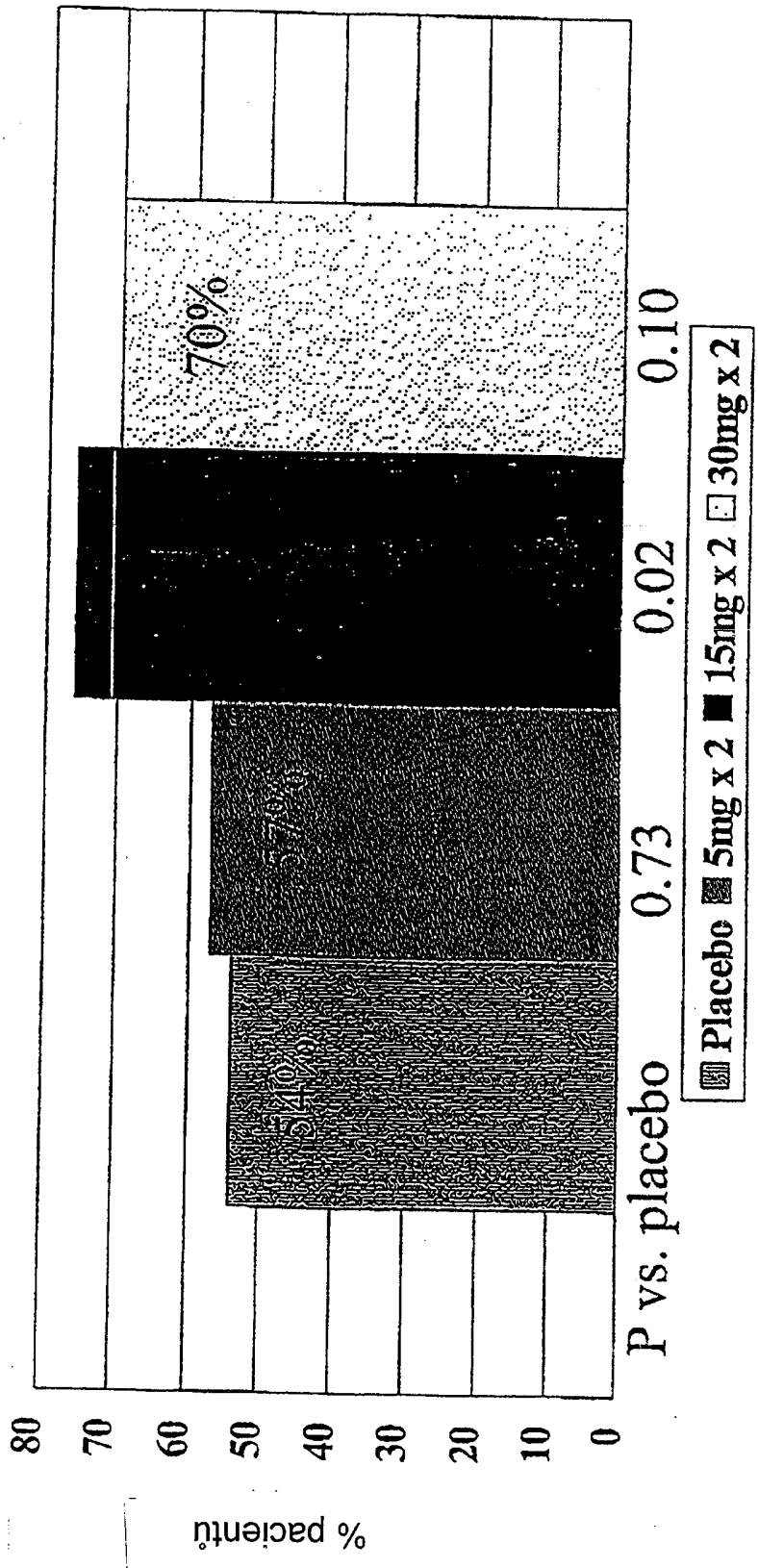
10. Použití podle nároku 1 až 9, kde se použije formulace jedenkrát denně.

11. Výroba deramciclanu pro léčbu chorob souvisejících se serotonergním systémem, kde se má deramciclan podávat lidem ve standardní denní dávce po dostatečně dlouhou periodu, aby způsobila úlevu od symptomů, následovanou náhlým zakončením podávání.

12. Výroba podle nároku 11, kde standardní denní dávka se podává pacientovi po dobu alespoň tří týdnů.

13. Výroba podle nároků 11 nebo 12, kde standardní denní dávka je okolo 20 až 30 mg.

08.01.03
PV 2002 - 3025



Obr. 1