

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.02.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 09.02.2000

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/0001682

(33) Země priority: FR

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.11.2002
(Věstník č. 11/2002)

(86) PCT číslo: PCT/FR01/00356

(87) PCT číslo zveřejnění: WO01/058450

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 2698

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/454

A 61 P 25/34

(71) Přihlašovatel:

SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;

(72) Původce:

Blanchard Jean Charles, Saint Mandé, FR;

Menard François, Paris, FR;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití antagonisty centrálního kanabinoidního
receptoru pro přípravu léčebných produktů,
které jsou užitečné pro napomáhání při odvykání
konzumaci tabáku**

(57) Anotace:

Je popsáno použití N-poperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu, jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho solvátu, pro přípravu léčebných produktů, které jsou užitečné pro napomáhání odvykání konzumaci tabáku.

180 780/HK

Použití antagonisty centrálního kanabinoidního receptoru pro přípravu léčebných produktů, které jsou užitečné pro napomáhání při odvykání konzumaci tabáku.

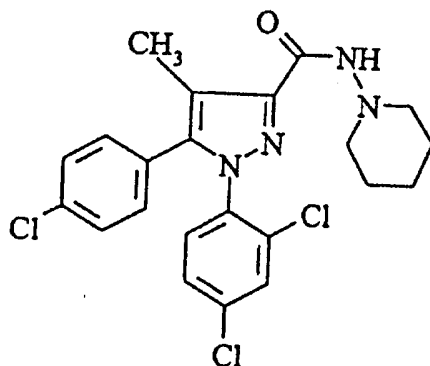
Oblast techniky

Vynález se týká nového použití antagonisty centrálních kanabinoidních receptorů, známých jako receptory CB1. Zejména se vynález týká použití antagonisty CB1-receptoru pro přípravu léčebných produktů, které jsou užitečné pro napomáhání při zanechání konzumace tabáku.

Dosavadní stav techniky

Skupiny sloučenin, které mají afinitu ke kanabinoidním receptorům, byly popsány v řadě patentů a patentových přihlášek, zejména v evropské patentové přihlášce EP-(lacuna) 576 357, která popisuje deriváty pyrazolu, a v patentové přihlášce WO 96/02248, která popisuje zejména deriváty benzo-furanu.

Zejména N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, uváděný zde nadále jako sloučenina A obecného vzorce I



(I),

její farmaceuticky přijatelné soli a její solváty jsou popsány v evropské patentové přihlášce EP-(lacuna) 656 354 a panem Rinaldi-Carmona a spol. (FEBS Lett., 1994, 350, 240 až 244) jako antagonisté centrálního receptoru CB1.

Bylo popsáno, že sloučenina A a její soli, což jsou antagonisté centrálního kanabinoidního receptoru, mohou být použity při léčbě poruch chuti k jídlu, zejména jako anorexigenní činidla, a při léčbě poruch spojených s používáním psychotropních látek. Dále mezinárodní patentová přihláška WO 99/00119 popisuje použití antagonistů centrálního kanabinoidního receptoru k léčbě poruch chuti tj. k regulaci chuti na konzumaci, zejména na konzumaci cukrů, glycidů, alkoholu nebo drog a obecně řečeno přísad vzbuzujících chuť.

Podstata vynálezu

Bylo nyní zjištěno, že sloučenina A, její farmaceuticky přijatelné soli a její solváty pomáhají při zanechání komsu-mace tabáku a jsou užitečné při léčbě závislosti na nikotinu nebo/a při léčbě symptomů spojených se odvykáním od nikotinu.

Aplikace sloučeniny A, její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu umožňuje pozorovat u konzumentů nikotinu, jako u kuřáků tabáku, celkovou nebo částečnou abstinenci od tabáku, s časným nebo pozdějším nástupem. Dále, symptomy odvykání od nikotinu jsou velmi podstatně menší nebo dokonce eliminovány a přírůstek hmotnosti po zanechání konzumace tabáku je snížen nebo není žádný.

Podle jednoho z význaků je předmětem vynálezu použití N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methyl-pyrazol-3-karboxamidu, jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho solvátu pro přípravu léčebných produktů, které jsou užitečné při napomáhání zanechání konzumace tabáku, při léčbě závislosti na nikotinu nebo/a při léčbě symptomů abstinence od nikotinu.

Podle vynálezu může být sloučenina A, její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její solvát také použit v kombinaci s jinou účinnou látkou pro přípravu léčebných produktů, které jsou užitečné pro napomáhání při odvykání konzumaci tabáku, při léčbě závislosti na nikotinu nebo/a při léčbě symptomů abstinence od nikotinu.

Sloučenina A může být například kombinována

- s nikotinem, s agonistou nebo parciálním agonistou nikotinu nebo

- s inhibitorem oxidázy monoaminu (MAOI)

- nebo s jakoukoliv aktivní látkou, která prokázala svou účinnost při napomáhání při odvykání konzumaci tabáku, například s antidepresivem, jako je bupropion, doxepin, nor triptylin, nebo s anxiolytickým prostředkem, jako je buspiron nebo clonidin.

Pro použití jako léčebný produkt musí být sloučenina A, její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její solvát, samotné nebo v kombinaci s jinou účinnou látkou zpracována do formy farmaceutického prostředku.

Předmětem vynálezu jsou tedy též farmaceutické prostředky obsahující v kombinaci N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a jinou účinnou látku, přičemž druhou účinnou látkou je sloučenina, která je užitečná při napomáhání při odvykání konzumaci tabáku nebo/a která je užitečná při léčbě závislosti na nikotinu nebo/a při léčbě symptomů odvykání nikotinu. Uvedená účinná látka je s výhodou zvolena z

- nikotinu, agonisty nikotinu nebo parciálního agonisty

nikotinu

- inhibitoru oxidázy monoaminu (MAOI)

- nebo z jakékoliv aktivní látky, která prokázala svou účinnost při napomáhání při odvykání od konzumaci tabáku, například z antidepresiva, jako je bupropion, doxepin, nortriptylin, nebo z anxiolytického prostředku, jako je buspiron nebo clonidin.

Ve farmaceutických přípravcích podle vynálezu pro orální, sublinguální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, transdermální, lokální nebo rektální aplikaci může být účinná látka, samotná nebo v kombinaci s jinou účinnou látkou podávána ve formě po jednotkovou aplikaci, jako směs s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami, zvířatům nebo lidem. Vhodné jednotkové dávkovací formy zahrnují orální formy, jako tablety, gelové tobolky, pilulky, prášky, granule, žvýkačky a orální roztoky nebo suspenze, sublinguální a bukální aplikační formy, aerosoly, implantáty, lokální, transdermální, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intranazální nebo intraokulární aplikační formy a rektální aplikační formy.

Ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu je (jsou) účinná(é) látka(látky) obvykle zpracována(y) do dávkovacích jednotek. Dávkovac jednotka obsahuje 0,5 až 300 mg, s výhodou 5 až 60 mg a účelně 5 až 40 mg na dávkovací jednotku, pro denní aplikace, jednou nebo vícekrát za den.

Ačkoliv tyto dávky představují příklady průměrných situací, mohou být zvláštní případy, při kterých jsou vhodná vyšší nebo nižší dávkování a taková dávkování spadají rovněž do rozsahu vynálezu. Podle obvyklé praxe se stanoví vhodné dávkování pro každého pacienta v závislosti na způsobu podávání, na věku, hmotnosti a odpovědi uvedeného pacienta.

Když se připraví pevný prostředek ve formě tablet, může se k mikronizované(ným) nebo nemikronizované(ným) účinné(ným) látce (látkám) přidat smáčedlo, jako laurylsíran sodný, a vše se může smísit s farmaceutickým nosičem, jako je oxid křemičitý, škrob, laktosa, stearát hořečnatý, talek nebo podobně. Tablety se mohou potáhnout sacharosou, různými polymerami nebo jinými vhodnými materiály nebo alternativně mohou být zpracovány tak, aby měly trvalou nebo retardovanou účinnost a tak, že uvolňují kontinuálně předem stanovené množství aktivní látky.

Přípravek ve formě gelových tobolek se získá smíšením účinné(ých) látky (látek) s ředidlem, jako je glykol nebo glycerolester, a inkorporací získané směsi do měkkých nebo tvrdých gelových tobolek.

Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou(é) látku(látky) společně se sladidlem, s výhodou s nekalorickým sladidlem, s methylparabenem a propylparabenem jako antiseptikem a také s aromatizační přísadou a vhodným barvivem.

Prášky nebo granule dispergovatelné ve vodě mohou obsahovat účinnou(é) látku(látky) jako směs s dispergačními činidly nebo smáčedly nebo suspenzačními činidly, jako je polyvinylpyrrolidon nebo polyvidon, jakož i se sladidly nebo s aromatizačními přísadami.

Pro rektální aplikaci se používají čípky, které se připraví s pojidly, která se roztavují při rektální teplotě, například s kakaovým máslem nebo s polyethylenglykoly.

Pro parenterální aplikaci se používají vodné suspenze, isotonické fyziologické roztoky nebo sterilní roztoky pro injekce, které obsahují farmakologicky kompatibilní dispergátory nebo/a solubilizující činidla, například propylenglykol nebo butylenglykol.

Pro přípravu vodného roztoku pro intravenózní injekci je tedy možno použít pomocné rozpouštědlo, například alkohol, jako ethanol nebo glykol nebo propylenglykol, a hydrofilní povrchově aktivní činidlo jako polysorbate 80. Pro přípravu olejového roztoku pro intramuskulární injekci může být účinná látka rozpuštěna s triglyceridem nebo esterem glycerolu.

Pro transdermální aplikaci je možno použít náplasti v multilaminární formě nebo se zásobníkem, ve kterém je účinná látka v alkoholickém roztoku.

Účinná(é) látka(látky) může(mohou) být též ve formě mikrotobolek nebo mikrokuliček, popřípadě s jednou nebo více pomocnými látkami nebo přísadami.

Účinná(é) látka(látky) může(mohou) též být ve formě komplexu s cyklodextrinem, například s alfa-, beta- nebo gama-cyklodextrinem, 2-hydroxypropyl-beta-cyklodextrinem nebo methyl-beta-cyklodextrinem.

Mezi formy s trvalým uvolňováním, které jsou užitečné v případě chronických onemocnění, patří implantáty. Tyto implantáty se mohou připravit ve formě olejové suspenze nebo ve formě suspenze mikrokuliček v isotonickém médiu.

S výhodou se sloučenina A podává orálně, jako jediná dávka za den.

Podle jiného význaku vynálezu může být sloučenina A, její farmaceuticky přijatelná sůl nebo její solvát a jiná účinná látka v kombinaci s ní aplikována současně, odděleně nebo postupně, aby napomohla při odvykání konzumaci tabáku.

Výraz "současné použití" znamená podání sloučenin přípravku podle vynálezu v jedné a téže farmaceutické formě.

07.08.02

Výraz "oddělené použití" znamená podání ve stejné době obou sloučenin prostředku podle vynálezu, každé v oddělené farmaceutické formě.

Výraz "postupné použití" znamená postupnou aplikaci prvé sloučeniny prostředku podle vynálezu v jedné farmaceutické formě, následované druhou sloučeninou podle vynálezu v jiné farmaceutické formě.

V případě "postupného použití" nepřesahuje obvykle doba mezi podáním první sloučeniny podle vynálezu a podáním druhé sloučeniny téhož prostředku podle vynálezu 24 hodin.

Farmaceutické formy zahrnující buď pouze jednu ze sloučenin tvořících prostředek podle vynálezu nebo kombinaci obou sloučenin, které mohou být použity v různých typech shora popsaných použití, mohou být vhodné například pro orální, nazální, parenterální nebo transdermální aplikaci.

Tedy v případě "odděleného použití" a "postupného použití" může být uvažováno o dvou různých farmaceutických formách pro stejnou cestu aplikace nebo o různé aplikační cestě (orální a transdermální nebo orální a nazální nebo parenterální a transdermální atd.).

Vynález se tedy také týká soupravy pro pomoc při odvykání konzumaci tabáku, obsahující sloučeninu A a jinou účinnou látku pro napomáhání odvykání konzumaci tabáku, ve které je sloučenina A a uvedená účinná látka v oddělených oddílech a v balení, které může být stejné nebo rozdílné, a jsou určeny k aplikaci současné, oddělené nebo postupné. Uvedená účinná látka je s výhodou zvolena z:

- nikotinu, agonisty nikotinu nebo parciálního agonisty nikotinu nebo

- inhibitoru oxidázy monoaminu (MAOI)

07.08.02

- nebo z jiné účinné látky, u které byla zjištěna účinnost při napomáhání odvykání konzumaci tabáku, například z antidepresiva jako bupropionu, doxepinu, nortryptylinu nebo z anxiolytického prostředku jako buspironu nebo clonidinu.

Podle jiného z jeho význaků se vynález také týká způsobu napomáhání odvykání konzumaci tabáku, který spočívá v tom, že se uživateli nikotinu podává terapeuticky účinné množství sloučeniny A, její farmaceuticky přijatelné soli nebo jejího solvátu.

Účinky sloučeniny A byly studovány na kryších použitím modelu, který předpovídá účinky na závislost na nikotinu: samoaplikace nikotinu podle W. T. Corrígala a spol. Psychopharmacology, 1989, 99, 473 až 478.

Sloučenina A, podaná v dávce 0,3 mg/kg a 1 mg/kg, snižuje statisticky významným způsobem počet nikotinových injekcí kryšám.

Pozitivní účinky sloučeniny A byly tedy pozorovány na těchto dvou modelech.

Byla provedena dvojnásobně slepá studie s jedinci, kteří kouřili víc než 15 cigaret za den a u kterých byly pozorovány symptomy závislosti na nikotinu. Pacienti dostávali 40 mg sloučeniny A za den po dobu 10 týdnů včetně 2 týdnů před začátkem období odvykání od tabáku. Větší hladina odvykání byla pozorována u skupiny, která dostávala tabák, než u skupiny, která dostávala placebo, zejména v období posledních 4 týdnů léčby. Odvykání tabáku bylo potvrzeno týdenním měřením množství exhalovaného oxidu uhelnatého a kotininu v plasmě.

07.08.02

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Gelová tobolka obsahující 5 mg dávku sloučeniny A

mikronizovaná sloučenina A	5,00 mg
kukuřičný škrob	51,00 mg
monohydrát laktosy	99,33 mg
polyvidon	4,30 mg
laurylsulfát sodný	0,17 mg
zesíťená karboxymethylcelulosa sodná	8,50 mg
čištěná voda: qs (množství postačující) pro granulaci za vlhka	
stearát hořečnatý	1,70 mg
pro opakní plněnou bílou gelovou tobolku č. 3 obsahující	170 mg

Příklad 2

Gelová tobolka obsahující dávku 10 mg sloučeniny A

mikronizovaná sloučenina A	10,00 mg
kukuřičný škrob	51,00 mg
monohydrát laktosy	94,33 mg
polyvidon	4,30 mg
laurylsulfát sodný	0,17 mg
zesíťená karboxymethylcelulosa sodná	8,50 mg
čištěná voda: qs (množství postačující) pro granulaci za vlhka	
stearát hořečnatý	1,70 mg
pro opakní plněnou bílou gelovou tobolku č. 3 obsahující	170 mg

07.08.02

Příklad 3

Gelová tobolka obsahující dávku 20 mg sloučeniny A

mikronizovaná sloučenina A	20,00 mg
kukuřičný škrob	51,00 mg
monohydrát laktosy	84,33 mg
polyvidon	4,30 mg
laurylsulfát sodný	0,17 mg
zesíťená karboxymethylcelulosa sodná	8,50 mg
čištěná voda: qs (množství postačující) pro granulaci za vlhka	
stearát hořečnatý	1,70 mg

pro opakní plněnou bílou gelovou tobolku obsahující 170 mg

Příklad 4

Tableta obsahující dávku 10 mg sloučeniny A

mikronizovaná sloučenina A	10,00 mg
kukuřičný škrob	50,00 mg
monohydrát laktosy o velikosti zrna 200 mesh	211,50 mg
hydroxypropylmethylcelulosa 6 cP	9,00 mg
karboxymethylškrob sodný	15,00 mg
laurylsulfát sodný	1,50 mg
stearát hořečnatý	3,00 mg
čištěná voda: qs (množství postačující) pro granulaci za vlhka	

pro konečnou tabletu obsahující 300 mg

07.08.02

Příklad 5

Tableta obsahující dávku 30 mg sloučeniny A

mikronizovaná sloučenina A	30,00 mg
kukuřičný škrob	80,00 mg
monohydrát laktosy o velikosti zrna 200 mesh	252,00 mg
povidone K 30	12,00 mg
zesíťená karboxymethylcelulosa sodná	20,00 mg
laurylsulfát sodný	2,00 mg
stearát hořečnatý	4,00 mg
čištěná voda: qs (množství postačující) pro granulaci za vlhka	
pro konečnou tabletu obsahující	400 mg

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu, jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho solvátu pro přípravu léčebných produktů, které jsou užitečné při napomáhání odvykání konzumaci tabáku, při léčbě závislosti na nikotinu nebo/a při léčbě symptomů abstinence od nikotinu.

2. Použití podle nároku 1 N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamidu, jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho solvátu v kombinaci s jinou účinnou látkou, ve které je druhá účinná látka užitečná při napomáhání odvykání konzumaci tabáku nebo/a je užitečná pro léčbu závislosti na nikotinu nebo/a je užitečná při léčbě abstinence od nikotinu.

3. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje v kombinaci N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a jinou účinnou látku, ve které je druhá účinná látka užitečná pro napomáhání odvykání konzumaci tabáku nebo/a je užitečná pro léčbu závislosti na nikotinu nebo/a je užitečná při léčbě symptomů abstinence od nikotinu.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a nikotin, agonistu nikotinu nebo parciálního agonistu nikotinu.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje N-piperidino-5-(4-

07.08.02

-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a inhibitor oxidázy monoaminu.

6. Souprava pro napomáhání odvykání konzumaci tabáku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a jinou účinnou látku, která je užitečná pro napomáhání odvykání konzumaci tabáku, kde N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo jeho solvát a uvedená účinná látka jsou v oddělených oddílech a v obalech, které mohou být identické nebo rozdílné a jsou určeny pro současnou, oddělenou nebo postupnou aplikaci.

7. Souprava podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a nikotin, agonistu nikotinu nebo parciálního agonistu nikotinu.

8. Souprava podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje N-piperidino-5-(4-chlorfenyl)-1-(2,4-dichlorfenyl)-4-methylpyrazol-3-karboxamid, jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo jeho solvát a inhibitor oxidázy monoaminu.

Zastupuje