PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2982-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.03.96, 25.03.96, 25.03.96, 25.03.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/014130, 96/014132, 96/014129, 96/014128**

(33) Země priority: **US, US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 01. 99 (Věstník č. 1/99)**

(86) PCT číslo: **PCT/US97/04721**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/35586**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:

A 61 K 31/55
C 07 D 495/04

(71) Přihlášovatel:
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:
Shannon Harlan Edgar, Carmel, IN, US;
Womer Daniel Edward, Thornton, CO, US;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Kompozice pro léčení bolesti

(57) Anotace:

Řešení se týká kompozic pro léčení bolesti obsahujících 2-methyl-4-/4-methyl-1-piperazinyl/-1OH-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin, označovaný jako olanzapin a lék vhodný pro léčení bolesti. Řešení přináší způsob synergického léčení bolesti u živočicha použitím olanzapinu v kombinaci s lékem, vhodným pro léčení bolesti s cílem dosáhnout synergického účinku.

CZ 2982-98 A3

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
120 00 Praha 2, Hálkova 2

13.11.2002

PV 2982-98

Kompozice pro léčení bolesti

~~Způsob léčení bolesti~~

Oblast techniky

Tento vynález přináší způsob léčení bolesti, zahrnující podávání 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu, (dále označovaného jako „olanzapin") a léku, vhodného pro léčení bolesti, živočichu, který má potřebu tohoto druhu léčení.

Tento vynález se týká terapeutické kombinace sloučenin s cílem dosáhnout analgetického účinku.

Přihlašovatelé překvapivě zjistili, že olanzapin může být obzvláště vhodný pro léčení bolesti, pokud je použit v kombinaci s lékem, vhodným pro léčení bolesti. Konkrétněji, předložený vynález přináší způsob synergického léčení bolesti u živočicha použitím olanzapinu v kombinaci s lékem, vhodným pro léčení bolesti s cílem dosáhnout synergického účinku.

Dosavadní stav techniky

Existuje mnoho léků, vhodných pro léčení bolesti, který jsou známy z literatury a odborníkům. O orálních kombinacích acylpyrinu s kodeinem nebo dalším narkotickým analgetikem je známo, že u člověka poskytují dodatečný analgetický účinek. Viz The Farmakological Basis of Therapeutics, 5th edition, Macmillan Publishing Co., 1975, str. 325-358.

 13.1.98

Existuje stálá poptávka po účinnějších analgetických kombinacích, neboť tyto kombinace nabízejí přitažlivou možnost úlevy bolesti ve snížených dávkách, čímž jsou sníženy očekávané vedlejší účinky a toxicita, ke kterým by jinak docházelo při podávání vyšších dávek. Je obzvláště žádoucí dosáhnout synergického kombinačního účinku. Takovéto kompozice jsou předmětem předloženého vynálezu.

Je známo, že olanzapin přináší antipsychotický účinek a je komerčně dostupný pro léčení psychóz. Olanzapin je známá sloučenina a je popsán v U.S. Patentu č. 5,229,382 jako vhodný pro léčení schizofrenie, schizofrenních poruch, akutních mánií, stavů mírné úzkosti a psychózy. U.S. Patent č. 5,229,382 je zde celý zahrnut jako reference. Překvapivě a podle tohoto vynálezu přihlašovatelé zjistili, že olanzapin může být vhodný pro léčení bolesti a přinášet synergický účinek, pokud je podáván s jedním nebo více léky, vhodnými pro léčení bolesti. Olanzapin může naplnit dlouho pociťovanou potřebu po bezpečném a účinném léčení akutní bolesti.

Předložený vynález přináší způsob pro léčení bolesti zahrnující podávání pacientovi, který má její potřebu, analgetické kompozice zahrnující olanzapin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti, přičemž hmotnostní poměr olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti je asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho tisíce (1000) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

13.11.98

Výhodná kompozice má hmotnostní poměr olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho sta (100) částí léku, vhodného pro léčení bolesti. Obzvláště výhodný poměr je asi jedna část olanzapinu (1) na od asi jedné (1) do asi třiceti (30) částí léku, vhodného pro léčení bolesti. Ještě výhodnější poměr je asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi deseti (10) částí léku, vhodného pro léčení bolesti. Konečný výhodný poměr může být asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi tří (3) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

Jedna výhodná skupina léků, vhodných pro léčení bolesti, jsou nesteroidová protizánětlivá činidla (dále označovaná jako „NSAIDS" - Non-Steroidal Antiinflammatory Agents), které zahrnují, aniž by tím byly omezeny, salicyláty jako je acylpyrin. Další výhodné skupiny NSAIDS zahrnují, aniž by tím byly omezeny, indomethacin, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, tolmetin, sulindac, meclofenamát, ketoprofen, piroxicam, flurbiprofen a diclofenac.

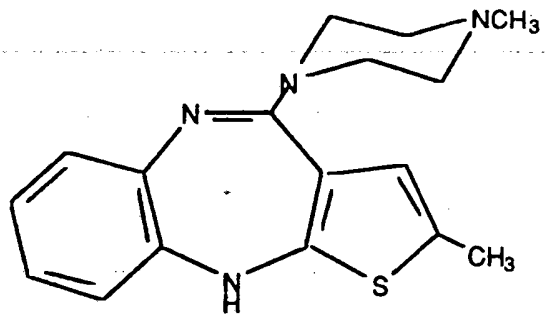
Obzvláště výhodné NSAIDS jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího ibuprofen a naproxen. Jiné obzvláště výhodné NSAIDS je acylpyrin.

Předložený vynález dále přináší kompozice pro léčení bolesti, zahrnující olanzapin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti v hmotnostním poměru olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti asi jedna části olanzapinu na od asi jedné (1)

13.11.98

do asi jednoho tisíce (1000) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

Olanzapin má obecný vzorec



(I)

a nebo je použita adiční sůl kyseliny sloučeniny tohoto vzorce.

Je obzvláště výhodné, aby olanzapin byl v polymorfní formě II, která má typické rentgenové difrakční spektrum, které je reprezentováno následujícími interplanárními rozestupy:

d
10,2689
8,577
7,4721
7,125
6,1459
6,071
5,4849
5,2181

13.11.98

5,1251
4,9874
4,7665
4,7158
4,4787
4,3307
4,2294
4,141
3,9873
3,7206
3,5645
3,5366
3,3828
3,2516
3,134
3,0848
3,0638
3,0111
2,8739
2,8102
2,7217
2,6432
2,6007

Typický příklad rentgenového difrakčního spektra formy II je uveden dále, přičemž d představuje interplanární rozestupy a I/I_1 představuje typické relativní intenzity:

d	I/I_1
10,2689	100,00

8,577	7,96
7,4721	1,41
7,125	6,50
6,1459	3,12
6,071	5,12
5,4849	0,52
5,2181	6,86
5,1251	2,47
4,9874	7,41
4,7665	4,03
4,7158	6,80
4,4787	14,72
4,3307	1,48
4,2294	23,19
4,141	11,28
3,9873	9,01
3,7206	14,04
3,5645	2,27
3,5366	4,85
3,3828	3,47
3,2516	1,25
3,134	0,81
3,0848	0,45
3,0638	1,34
3,0111	3,51
2,8739	0,79
2,8102	1,47
2,7217	0,20
2,6432	1,26
2,6007	0,77

13.11.98

Rentgenové difrakční spektrum popsané zde bylo získáno použitím rentgenového práškového difraktometru Siemens D5000, který má měděný radiační zdroj K_a s vlnovou délkou l = 1,541A.

Dále je výhodné, aby polymorfní forma II olanzapinu byla podávána jako v zásadě čistá polymorfní forma II olanzapinu.

Jak je zde používán, výraz „v zásadě čistý" se vztahuje k formě II obsahující méně než 5% formy I, výhodně méně než asi 2% formy I a výhodněji méně než asi 1% formy I. Dále výraz „v zásadě čistá" forma II by měla obsahovat méně než asi 0,5% souvisejících látek, přičemž „související látka" znamená nežádoucí chemické nečistoty nebo zbytkové rozpouštědlo nebo vodu. Konkrétně „v zásadě čistá" forma II by měla obsahovat méně než asi 0,05% obsahu acetonitrilu a výhodněji méně než asi 0,005% obsahu acetonitrilu. Navíc by polymorfní forma podle předloženého vynálezu měla obsahovat méně než 0,5% vody.

Polymorfní forma, kterou lze získat způsobem podle patentu č. 5,229,382 je označována jako forma I a má typické rentgenové difrakční spektrum v zásadě jako spektrum uvedené dále, které bylo získáno použitím rentgenového práškového difraktometru Siemens D5000, kde d představuje interplanární rozestupy:

d
9,9463
8,5579

13.11.98

8,2445
6,8862
6,3787
6,2439
5,5895
5,3055
4,9815
4,8333
4,7255
4,6286
4,533
4,4624
4,2915
4,2346
4,0855
3,8254
3,7489
3,6983
3,5817
3,5064
3,3392
3,2806
3,2138
3,1118
3,0507
2,948
2,8172
2,7589
2,6597
2,6336

13.11.98

2,5956

Typický příklad rentgenového difrakčního spektra formy I je uveden dále, přičemž d představuje interplanární rozestupy a I/I_1 představuje typické relativní intenzity:

d	I/I_1
9,9463	100,00
8,5579	15,18
8,2445	1,96
6,8862	14,73
6,3787	4,25
6,2439	5,21
5,5895	1,10
5,3055	0,95
4,9815	6,14
4,8333	68,37
4,7255	21,88
4,6286	3,82
4,533	17,83
4,4624	5,02
4,2915	9,19
4,2346	18,88
4,0855	17,29
3,8254	6,49
3,7489	10,64
3,6983	14,65
3,5817	3,04
3,5064	9,23
3,3392	4,67

13.11.98

3,2806	1,96
3,2138	2,52
3,1118	4,81
3,0507	1,96
2,948	2,40
2,8172	2,89
2,7589	2,27
2,6597	1,86
2,6336	1,10
2,5956	1,73

Rentgenové difrakční spektrum popsané zde bylo získáno použitím měděného radiačního zdroj K_a s vlnovou délkou l = 1,541A. Interplanární rozestupy ve sloupci, označeném „d" jsou v Angstromech. Typické relativní intenzity se nacházejí ve sloupci, označeném „I/I_1".

Jak je zde používán, výraz „lék, vhodný pro léčení bolesti" znamená sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, o které je odborníkům známo, že vykazuje klinický analgetický účinek. Jak je zde používán, výraz „lék, vhodný pro léčení bolesti" zahrnuje, aniž by tím byl jakýmkoli způsobem omezen, NSAIDS, opioidní sloučeniny a alfa adrenergické sloučeniny.

Léky, vhodné pro léčení bolesti také zahrnují klasická analgetická činidla známá odborníkům. Viz například Goodman a Gillman, The Farmakological Basis of Therapeutics, 5th edition, Macmillan Publishing Co., 1975, str. 325-358 a podobné reference, ke kterým se běžně obrací odborník.

13.11.98

Tento výraz tedy zahrnuje například Tylenol #3, tricyklická antidepresiva (například desipramin, imipramin, amytriptilin, nortriptilin), antikonvulsiva (například karbamazepin, gatapentin, valproát) a inhibitory opětného příjmu serotoninu (například fluoxetin, paroxetin, citalopram, sertralin), smíšené inhibitory opětného příjmu serotoninu-norepinephrinu (například venlafaxin, duloxetin), agonisty a antagonisty receptorů serotoninu, cholinergická (muskarinická a nikotinická) analgetika a antagonisty neurokininu.

Obzvláště výhodné léky, vhodné pro léčení bolesti mohou být zvoleny ze souboru, zahrnujícího tricyklická antidepresiva, antikonvulsanty a inhibitory opětného příjmu serotoninu-norepinephrinu.

Výraz „alfa-adrenergická sloučenina", jak je zde používán, představuje sloučeninu, mající účinek na centrální alfa-adrenergický receptor. Nejvýhodnější centrálně alfa-adrenergicky aktivní sloučenina je clonidin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, mající chemický název 2-(2,6-dichlorfenylamino)-2-imidazolin. Nová alfa-adrenergicky účinná činidla jsou ve farmakologickém vývoji. Předložený vynález zahrnuje všechna taková činidla, který působí jako centrálně alfa-adrenergicky účinná sloučenina.

Clonidin je znám jako lék pro léčení hypertenze. Viz Physicians' Desk Reference, 45th Ed. (1991) str. 673.

Výraz „opioidy" nebo „opioidní sloučeniny", jak je zde používán, má význam, který mu běžně dává odborník. Výhodné

 13.11.98

opioidní sloučeniny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího morfin, kodein, meperidin, methadon, propoxyfen, levorfanol, hydromorfon, oxymorfon, oxykodon, bromptonův koktail, pentazocin, butorfanol, nabufin a buprenorfin.

Výraz „NSAIDS", jak je zde používán, představuje nesteroidní protizánětlivý lék, který může být jako takový identifikován odborníkem. Například Merck Manual, 16th Edition, Merck Research Laboratories (1990), str. 1308 - 1309 popisuje dobře známé příklady NSAIDS. Výraz je míněn tak, že zahrnuje, aniž by tím byl omezen, salicyláty jako je acylpyrin. Dále výraz zahrnuje, aniž by tím byl omezen, indomethacin, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, tolmetin, sulindac, meclofenamát, ketoprofen, piroxicam, flurbiprofen a diclofenac. Obzvláště výhodně NSAIDS zahrnuje ibuprofen a naproxen. Další obzvláště výhodné NSAID je acylpyrin. Obzvláště výhodně NSAIDS zahrnuje acylpyrin a ibuprofen. Salicyláty mohou zahrnovat acetylsalicylovou kyselinu, sodnou acetylsalicylovou kyselinu, vápennou acetylsalicylovou kyselinu, salicylovou kyselinu a salicylát sodný. Výraz NSAIDS se vztahuje k libovolné sloučenině, která působí jako nesteroidní protizánětlivé činidlo. Přihlašovatelé poznamenávají, že ve vývoji mohou být nová NSAIDS a předložený vynález se také týká synergických kompozic zahrnujících taková nová činidla spolu s olanzapinem.

Jak je zde používán, výraz „živočich" se vztahuje k obratlovci. Nejvýhodnější obratlovec je savec. Jak je zde používán, výraz „savec" se vztahuje k třídě Mammalia vyšších obratlovců. Výraz „savec" zahrnuje, aniž by tím byl omezen,

 13.11.98

člověka. Výraz „léčení", jak je zde používán, zahrnuje profylaxi uvedeného stavu nebo zlepšení nebo odstranění stavu, pokud již nastal.

V kompozici podle předloženého vynálezu jsou olanzapin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti, kombinovány v hmotnostním poměru olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho tisíce (1000) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

Výhodná kompozice má hmotnostní poměr olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho sta (100) částí léku, vhodného pro léčení bolesti. Obzvláště výhodný poměr je asi jedna část olanzapinu (1) na od asi jedné (1) do asi třiceti (30) částí léku, vhodného pro léčení bolesti. Ještě výhodnější poměr je asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi deseti (10) částí léku, vhodného pro léčení bolesti. Konečný výhodný poměr může být asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi tří (3) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

Olanzapin je účinný v širokém rozmezí dávek; je však žádoucí, aby byl podáván v co nejnižší možné dávce. Množství léku, vhodného pro léčení bolesti v kompozici je nastaveno tak, jak je popsáno výše při určení poměru dávky olanzapinu. Tak například denní dávky olanzapinu jsou normálně v rozmezí od asi 0,1 mg do asi 30 mg denně a množství léku, vhodného pro léčení bolesti v kompozici bude zhruba od asi třikrát do asi

tisíckrát více než je množství olanzapinu. Je však zřejmé, že množství sloučeniny, které bude ve skutečnosti podáváno bude určeno lékařem a to v závislosti na relevantních okolnostech, které zahrnují stav, který má být léčen, volbu podávané sloučeniny, věk, váhu a odezvu individuálního pacienta, sílu pacientových symptomů a zvolenou cestu podávání a proto výše uvedené rozmezí dávek není zamýšleno tak, aby omezovalo jakýmkoli způsobem rozsah předloženého vynálezu. Zatímco popisované sloučeniny jsou výhodně podávány orálně člověku, u kterého může nastat bolest nebo který bolestí trpí, tyto sloučeniny mohou také být podávány řadou jiných způsobů, jako je podávání cestou transdermální, parenterální, subkutánní, intranasální, intramuskulární a intravenózní. Takové přípravky mohou být navrženy tak, aby poskytovaly zpožděné nebo řízené uvolňování za použití farmaceutických technik, které jsou dobře známy odborníkům.

Jak je zde používán, výraz „léčení" zahrnuje profylaxi fyzického a/nebo duševního stavu nebo zlepšení nebo odstranění vzniklého stavu, pokud k němu již došlo nebo úlevu charakteristických symptomů takového stavu.

Jak je zde používán, výraz „bolest" se vztahuje ke všem typům bolesti. Výhodně se výraz vztahuje k chronickým bolestem jako je neuropatická bolest a pooperační bolest, chronická bolest spodní části zad, okrskovou bolest hlavy, herpes neuralgia, antómová bolest končetiny, centrální bolest, bolest zubů, neuropatická bolest, bolest vzdorující opioidům, viscerální bolest, bolest související s chirurgickým zákrokem, bolest související se zraněním kosti, bolest při porodních stazích a

13.11.98

při porodu, bolest pocházející od popálenin, v to počítaje úžeh, post partum bolest, migrénu, bolest při angíně a bolest související s genitourinárním traktem, v to počítaje cystitidu a výraz se také výhodně vztahuje k nocicepční bolesti nebo nocicepci.

Výsledky farmakologických studií ukazují, že olanzapin má účinek na muskarinické cholinergní receptory. Sloučenina působí na receptory dopaminu D-1 a D-2 jak bylo prokázáno pomocí vazebného testu IC_{50} s méně než 1 μM u 3H-SCH233390 (Billard a kol. Life Sciences **35**:1885 (1984)), respektive 3H spiperonu (Seeman a kol. Nature **216**:717 (1976)). Dále, olanzapin je účinný na 5-HT-2 receptor a 5-HT1C receptor. Komplexní farmakologický profil sloučeniny poskytuje lék, který může být vhodný pro léčení bolesti.

Podávaná dávka se bude přirozeně měnit v závislosti na známých faktorech jako jsou farmakodynamické vlastnosti konkrétního činidla a jeho způsobu a cestě podávání; věku, zdraví a váze příjemce; na povaze a rozsahu symptomů, druhu současně probíhajícího léčení, frekvenci léčení a požadovaném účinku. Obvykle může být denní dávka taková, aby denní dávka účinné složky byla podávána v rozmezí od asi 0,2 mg do asi 30 mg olanzapinu a od asi 0,6 do asi 200 mg/kg léku, vhodného pro léčení bolesti.

Jak je zde používán, výraz „části", s odvoláním na kompozici, se vztahuje k hmotnostním částem kompozice v poměru k léku, vhodnému pro léčení bolesti nebo olanzapinu v závislosti na

konkrétním případu.

Kompozice vhodná pro vnitřní podávání obsahuje od asi jedné poloviny (0,5) miligramu do asi 600 miligramů účinné složky na jednotkovou dávku. V těchto farmaceutických kompozicích je účinná složka obvykle přítomna v množství od asi 0,5% do asi 95% hmotnostních, vztaženo k celkové hmotnosti kompozice.

Typická kompozice zahrnuje olanzapin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti spolu s farmaceuticky přijatelným excipientem, kterým může být nosič nebo ředidlo nebo mohou být zředěny nosičem nebo uzavřeny v nosiči, který může být ve formě kapsle, sáčku, papíru nebo jiného obalu. Při vytváření kompozice mohou být použity konvenční techniky pro přípravu farmaceutických kompozic. Tak například aktivní sloučenina je obvykle smíchána s nosičem nebo zředěna nosičem nebo uzavřena v nosiči, který může být ve tvaru ampulky, kapsle, sáčku, papíru nebo jiného obalu. Pokud nosič slouží jako ředidlo, může jím být pevný, polotuhý nebo kapalný materiál, který slouží jako vehikulum, excipient nebo médium pro aktivní sloučeninu. Aktivní sloučenina může být adsorbována na granulárním pevném obalu například v sáčku. Některými příklady vhodných nosičů jsou voda, roztoky solí, alkoholy, polyethylenglykoly, polyhydroxyethoxylovaný ricinový olej, želatina, laktóza, amylóza, stearan hořečnatý, talek, křemičité kyseliny, monoglyceridy a diglyceridy mastných kyselin, pentaerythritol, estery mastných kyselin, hydroxymethylcelulóza a polyvinylpyrrolidon. Přípravky mohou také zahrnovat smáčedla, emulzifikační a suspenzní činidla,

konzervační činidla, sladidla nebo činidla dodávající chuť. Přípravky podle předloženého vynálezu mohou být formulovány tak, aby poskytovaly okamžité, stálé nebo zpožděné uvolňování účinné složky po podání pacientovi využitím postupů dobře známých odborníkům.

Farmaceutické přípravky mohou být sterilizovány a smíchány, pokud je to požadováno, s pomocnými činidly, emulzifikátory, solemi pro ovlivnění osmotického tlaku, pufry a/nebo barvidly a podobně, které nereagují nepříznivě s účinnou látkou.

Pro parenterální aplikaci jsou obzvláště vhodné injektovatelné roztoky nebo suspenze, výhodně vodné roztoky účinné sloučeniny, rozpuštěné v polyhydroxylovaném ricinovém oleji.

Tablety, dražé nebo kapsle, které mají talkový a/nebo uhlovodíkový nosič nebo vazebné činidlo a podobně jsou obzvláště vhodné pro orální aplikaci. Výhodné nosiče pro tablety, dražé nebo kapsle zahrnují laktózu, kukuřičný škrob, a/nebo bramborový škrob. Sirup nebo elixír může být použit v případech, kdy je použito oslazené vehikulum.

Obecně je kompozice podávána v jednotkových dávkách, zahrnujících od asi 1 mg do asi 30 mg látky ve farmaceuticky přijatelném nosiči na jednotkovou dávku.

Nejvýhodněji je tuhý orální přípravek obsažen v obalovém materiálu, který chrání přípravek proti vlhkosti a světlu. Tak například vhodné obalové materiály zahrnují jantarově

zbarvené lahvičky z polyethylenu o vysoké hustotě, jantarově zbarvené skleněné lahvičky a další obaly, vyrobené z materiálů, které zabraňují průchodu světla. Nejvýhodněji obal zahrnuje vysušující látku. Obal může být uzavřen hliníkovou fólií, která poskytuje požadovanou ochranu a udržuje stabilitu produktu.

Kompozice podle předloženého vynálezu mohou být vhodné pro podávání živočichům. Mezi takovéto živočichy patří jak domestikovaná zvířata, například hospodářská zvířata, laboratorní zvířata a domácí zvířata, tak i nedomestikovaná zvířata jako jsou divoce žijící zvířata. Výhodněji je živočichem obratlovec. Nejvýhodněji je sloučenina podle předloženého vynálezu podávána savci. Obzvláště výhodné je podávání sloučeniny domácímu savci nebo člověku. Pro uvedené účely může být sloučenina podle předloženého vynálezu podávána jako aditivum do potravy nebo krmiva.

Nejvýhodnějším savcem je člověk.

Způsoby testování užitečnosti

Neočekávaný zvýšený analgetický účinek kompozic podle vynálezu je prokázán testy, které byly původně prováděny na myších. Pro následující testy byly používány myši o hmotnosti od asi 18-22 gramů v okamžiku provádění testu. Všem myším byl orální cestou podáván olanzapin a/nebo lék, vhodný pro léčení bolesti.

Test záškubů s myší

Uznávaný standardní test pro detekci a porovnávání analgetického účinku různých tříd analgetických sloučenin, u kterého existuje dobrá korelace s analgetickým účinkem na člověka jsou záškuby myši, vyvolávané kyselinou octovou [R. Koster a kol. *Acetic acid for analgesic screening*. Fed. Proc. **18**:412, 1959].

Myši, ošetřené různými dávkami olanzapinu, léku, vhodného pro léčení bolesti, kombinacemi olanzapinu a léku, vhodného pro léčení bolesti nebo vehikulem dostaly intraperitoneálně injekci standardní iniciační dávky kyseliny octové 5 minut před zvoleným pozorovacím časovým intervalem.

Kyselina octová byla připravena jako 0,55% roztok a pro injekci byl použit objem 0,1 ml na 10 gramů tělesné hmotnosti. Pro účely počítání je „záškub" indikován protažením nebo smrštěním celé abdominální partie v průběhu pozorovacího časového intervalu, který začíná zhruba pět minut po podání dávky kyseliny octové.

Podvázání ischiatického nervu:

Uznávaný model pro určení analgetického účinku na neuropatickou bolest je model podvázání ischiatického nervu [Bennett, G.J. a Xie, Y.-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen

in man. Pain 33 (1988) 87-107; Lee, Y.-W., Chaplan, S.R. a Yaksh, T.L.: Systemic and supraspinal, but not spinal, opiates suppress allodynia in a rat neuropathic pain model. Neuroci Lett. 186 (1995), 111-114]. Krysy byly podrobeny anestezii a byla provedena procedura podvázání ischiatického nervu. Byl odhalen ischiatický nerv a okolo něho byly provedeny volným způsobem 4 podvázání s rozestupy asi 1 mm. Jeden den až deset týdnů po chirurgickém zákroku byly prováděny nocicepční pokusy. Byla určena odezva na nepříznivě působící teplo tím, že krysy byly umístěny v komorách s průhlednou skleněnou podlahou a působením na chodidlovou plochu krysí nohy radiačním tepelným zdrojem, umístěným pod podlahou komory. Zvyšující se zpoždění, se kterým krysa ucukne zadní tlapu je důkazem analgetického účinku. Odezva na normálně neškodné mechanické stimuly je určována umístěním krys v komoře s podlahou z pletiva a stimulací chodidlové plochy zadní tlapy stupňovanými von Freyovými vlasy, který jsou kalibrovány velikostí síly, která je potřebná k jejich ohnutí. Krysy s podvázáním ischiatického nervu reagují reflexivním ucuknutím nohy na nižší úroveň mechanické stimulace než neoperované krysy. Tato odezva na stimul, který je normálně neškodný, je nazývána alodynie. Vzrůst mechanické síly, která je nutná k vyvolání ucuknutí nohy je důkazem antialodynického účinku.

Formalínový test

Formalínový test je uznávaný model protizánětlivého působení [Malmberg, A.B. a Yaksh, T.L.: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin

13.11.98

test in the rat. The Journal of Farmacology and Experimental Therapeutics 263 (1992), 136-146]. Krysy byly podrobeny anestezii a když došlo ke ztrátě spontánních pohybů, byla jim dána subkutánní injekce 50 µl 5% formalínového roztoku do dorsálního povrchu zadní tlapky pomocí jehly kalibru 30. Krysy potom byly individuálně umístěny do otevřených komor z plexiskla za účelem pozorování a v průběhu maximálně 1 až 2 minut zvířata začala vykazovat zotavení z anestezie a jevit spontánní aktivitu a normální motorické funkce. Bolestivé chování je kvantifikováno periodickým odečítáním výskytů spontánního ucukávání/třepání tlapky, do které byla dána injekce. Ucukávání jsou počítána po jednominutovou periodu v 1- až 2-, 5- až 6- a 5-minutových intervalech v průběh intervalu 10 až 60 minut. Inhibice bolestivého chování je důkazem analgetického účinku.

Všechny hodnoty ED_{50} a jejich standardní odchylky (S.E.M.) byly stanoveny použitím uznávaných numerických metod, viz například R. E. Kirk (1982): Experimental Design: Procedures for the behavioral sciences, 2nd ed. Belmont, CA, Brooks/Cole Publishing Co. Interakce dávek analgetik u myší nebo krys je graficky znázorněna Loeweovým isobologramem (S. Loewe, Pharm. Rev. 9:237-242, 1957).

Interakce olanzapinu a léku, vhodného pro léčení bolesti při analgetickém působení u myši je prokázána analýzou Loeweova isobologramu. Při isobolografické analýze jsou analgetické účinky olanzapinu vynášeny na ose X a účinky dalších sloučenin, vhodných pro léčení bolesti na ose Y. Čára, spojující ED_{50} dávky olanzapinu samotného a léku, vhodného pro

13.11.98

léčení bolesti samotného představuje tak zvanou „ED_{50} součtovou čáru", která označuje očekávané umístění hodnot ED_{50} pro kombinaci olanzapinu a léku, vhodného pro léčení bolesti, pokud by jejich kombinovaný účinek byl popsán jako prostý součet.

Podle Loeweovy isobolografické theorie by v případě, kdy by analgetické účinky olanzapinu a léku, vhodného pro léčení bolesti byly navzájem prostě aditivní, očekávané umístění hodnot ED_{50} kombinací olanzapinu a léku, vhodného pro léčení bolesti pro každý pevný dávkový poměr by ležela na součtové čáře. Kombinace hodnot ED_{50} , nacházející se významně pod ED_{50} adiční čárou představuje neočekávaně zvýšený analgetický účinek a kombinace hodnot ED_{50} nacházející se nad čárou by představovala neočekávaně snížený analgetický účinek.

Jeden ze způsobů, jak prokázat významnost takového neočekávaného zvýšení nebo snížení účinku je výpočet velikostí standardních odchylek pro každé ED_{50}. Jestliže se rozmezí standardních odchylek nepřekrývá se součtovou čárou, pak se hodnoty ED_{50} významně odchylují od součtové čáry.

Provedené pokusy překvapivě dokazují, že kompozice obsahující olanzapin a lék, vhodný pro léčení bolesti, vykazují statisticky významně zvýšený synergický analgetický účinek.

Například morfin a olanzapin v poměru jedna část olanzapinu k deseti částem morfinu a v poměru jedna část olanzapinu ke třiceti částem morfinu vykazují statisticky významný analgetický účinek v testu záškubů myši. Podobné výsledky

13.11.98

byly získány pro kombinace olanzapinu a diclofenacu, olanzapinu a ibuprofenu a olanzapinu a acetaminofenu pro rozmezí dávek.

Je zřejmé, že předložený popis a příklady jsou předloženy jako ilustrace, aniž by předmět vynálezu omezovaly a že je možné provést různé modifikace a změny, aniž by došlo k odchýlení se od ducha a rozsahu předloženého vynálezu.

Provedené pokusy překvapivě dokazují, že kompozice obsahující olanzapin a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti, poskytují statisticky významný synergický analgetický účinek.

Klinická pozorování.

Dvojnásobně slepý multicentrální klinický pokus je navržen ke zjištění bezpečnosti a účinnosti olanzapinu. Pacientům je náhodně podán olanzapin, kompozice podle předloženého vynálezu, samotný lék, vhodný pro léčení bolesti nebo placebo. Pacienti jsou sledováni vzhledem k vnímání bolesti za použití standardních metod.

Látky, využívané podle předloženého vynálezu mohou být zakoupeny nebo připraveny řadou způsobů, které jsou dobře známy odborníkům v oboru. Olanzapin může být připraven způsobem, který popsal Chakrabarti v U.S. Patentu č. 5,229,382, který je zde celý zahrnut jako reference. Následující způsoby přípravy navíc ilustrují způsob přípravy,

13.11.98

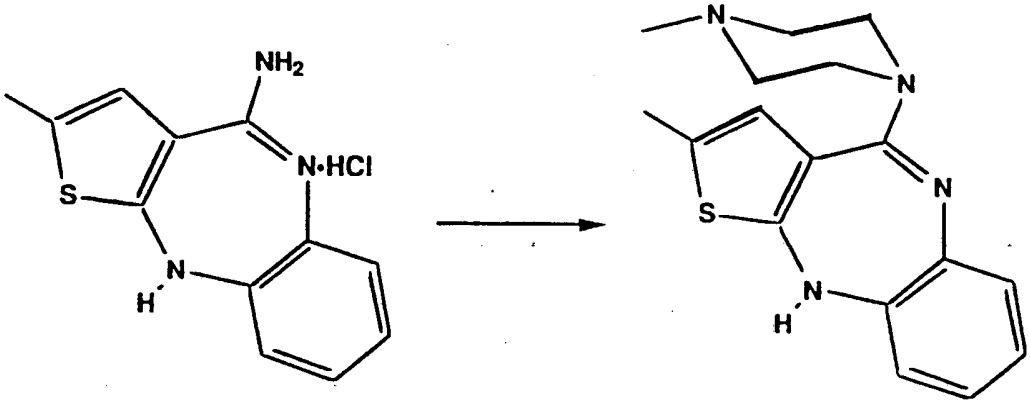
který je vhodný pro přípravu obzvláště výhodné polymorfní formy II olanzapinu.

Způsoby charakterizace sloučeniny zahrnují například rentgenovou práškovou analýzu, termogravimetrickou analýzu (TGA), diferenciální skanovací kalorimeterii (DSC), titrametrickou analýzu obsahu vody a HI-NMR analýzu obsahu rozpouštědla.

Následující příklady jsou uvedeny s cílem ilustrovat předmět vynálezu a neomezují rozsah předloženého vynálezu.

Příprava 1

Technicky čistý olanzapin



Meziprodukt 1

Do vhodné baňky s třemi hrdly byly přidány následující látky:

Dimethylsulfoxid (analytický): 6 objemů

13.11.98

Meziprodukt 1:	75 g
N-Methylpiperazin (reagent):	6 ekvivalentů

Meziprodukt 1 může být připraven použitím metod známých odborníkům. Příprava meziproduktu 1 je například popsána ve výše uvedeném patentu 5,229,382.

Podpovrchová trubice na probublávání dusíkem byla přidána s cílem odstranit čpavek, vytvořený v průběhu reakce. Reakční směs byla zahřáta na teplotu 120°C a udržována při této teplotě po dobu, po kterou reakce probíhala. Průběh reakce byl sledován pomocí HPLC dokud nezůstalo 5% meziproduktu 1 nezreagovaného. Po ukončení reakce byla směs ponechána pomalu zchladnout na teplotu zhruba 20°C (asi 2 hodiny). Reakční směs potom byla přenesena do vhodné baňky se třemi hrdly a plochám dnem a vodní lázně. Do tohoto roztoku bylo za míchání přidáno 10 objemů methanolu a reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 30 minut. Potom byly v průběhu zhruba 30 minut přidány tři objemy vody. Reakční suspenze byla ochlazena na teplotu 0°C až 5°C a míchána po dobu 30 minut. Produkt byl filtrován a mokrý filtrační koláč byl promýván studeným methanolem. Mokrý filtrační koláč byl potom sušen za vakua při teplotě 45°C přes noc. Produkt byl identifikován jako technický olanzapin.

Výtěžek: 76,7%; Teoreticky: 98,1%

Příprava 2

Polymorfní forma II olanzapinu

13.11.98

270 g vzorku technicky čistého 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny1)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepinu bylo suspendováno v bezvodém ethylacetátu (2,7 l). Směs byla zahřívána na teplotu 76°C a udržována při teplotě 76°C po 30 minut. Směs byla ponechána ochladnout na teplotu 25°C. Výsledný produkt byl izolován použitím vakuové filtrace. Produkt byl identifikován jako forma II použitím rentgenové práškové analýzy.

Výtěžek: 197 g.

Způsob, který byl popsán výše pro přípravu formy II poskytuje farmaceuticky elegantní produkt, který má teoretický výtěžek větší než 97%, celkový obsah ostatních látek menší než 0,5% a výtěžek větší než 73%.

PŘÍKLAD 1

Část hydroxypropylcelulózy byla rozpuštěna v čisté vodě, aby byl vytvořen roztok pro granulaci. Zbývající hydroxypropylcelulóza (celkově 4,0% hmotnostních konečné hmotnosti tablety), která byla obzvláště jemná, byla spojena s olanzapinem (1,18% hmotnostních), ibuprofenem (3% hmotnostní), laktózou (79,32% hmotnostních) a částí crospovidonu (5% hmotnostních) ve vysokovýkonném granulátoru. Všechny složky byly před přidáváním prosívány a za sucha smíchány v granulátoru. Tato směs byla potom granulována s roztokem hydroxypropylcelulózy ve vysokovýkonném granulátoru. Granulace byla provedena použitím standardních způsobů. Vlhká

granulovaná látka potom byla sušena v sušiči s fluidním ložem a tříděna. Materiál byl potom přidán do bubnového komorového mixéru.

Ke granulátu byl přidán prášek, sestávající z mikrokrystalické celulózy (granulované) (10% hmotnostních), stearanu hořečnatého (0,5% hmotnostních) a byl přidán zbytek crospovidonu. Směs byla promíchána a lisována použitím vhodných nástrojů na zařízení pro lisování tablet.

Předběžné potahování:

Hydroxypropylmethylcelulóza (10% hmotnostních) byla smíchána s čistou vodou, aby vytvořila roztok. Základní tablety byly rozděleny do přibližné stejných dílů a sprejově potahovány roztokem hydroxypropylmethylcelulózy. Operace byla prováděna v perforované potahovací pánvi.

Potahování základních tablet:

Směs látek, nazvaná Color Mixture White (hydroxypropylmethylcelulóza, polyethylenglykol, polysorbát 80 a oxid titaničitý) byla smíchána s čistou vodou, aby vytvořila potahovací suspenzi. Předběžně potažené tablety byly rozděleny do přibližně stejných dílů a sprejově potahovány výše popsanou potahovací suspenzí. Operace byla prováděna v perforované potahovací pánvi.

Potažené tablety byly lehce poprášeny karnaubovým voskem a byla na ně natištěna odpovídající identifikace.

 13.11.98

Zastupuje
JUDr. O. Švorčík

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
120 00 Praha 2, Hálkova 2

13.11.98
2982-98

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozice pro léčení bolesti, zahrnující olanzapin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti v hmotnostním poměru asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) části do asi jednoho tisíce (1000) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

2. Kompozice podle nároku 1, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je NSAIDS.

3. Kompozice podle nároku 2, ve které NSAIDS je zvolen ze souboru, zahrnujícího acylpyrin, indomethacin, ibuprofen, naproxen, fenoprofen, tolmetin, sulindac, meclofenamát, keoprofen, piroxicam, flurbiprofen a diclofenac nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

4. Kompozice podle nároku 1, ve které olanzapin je v polymorfní formě II, která má následující typické rentgenové difrakční spektrum, kde d představuje interplanární rozestupy:

13.11.98

d
10,2689
8,577
7,4721
7,125
6,1459
6,071
5,4849
5,2181
5,1251
4,9874
4,7665
4,7158
4,4787
4,3307
4,2294
4,141
3,9873
3,7206
3,5645
3,5366
3,3828
3,2516
3,134
3,0848
3,0638
3,0111
2,8739
2,8102
2,7217

2,6432
2,6007

5. Kompozice podle nároku 4, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je zvolen ze souboru, zahrnujícího acylpyrin, ibuprofen a naproxen.

6. Kompozice podle nároku 1, ve které hmotnostní poměr olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti je asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho sta (100) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

7. Kompozice podle nároku 6, ve které hmotnostní poměr je asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi třiceti (30) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

8. Kompozice podle nároku 7, ve které hmotnostní poměr je asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi deseti (10) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

9. Kompozice podle nároku 8, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je zvolen ze souboru, zahrnujícího morfin, acetaminofen, ibuprofen a diclofenac.

13.11.98

10. Kompozice podle nároku 1, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je opioidní sloučenina.

11. Kompozice podle nároku 4, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je opioidní sloučenina.

12. Kompozice podle nároku 7, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je opioidní sloučenina.

13. Kompozice podle nároku 10, ve které opioidní sloučenina je zvolena ze souboru, zahrnujícího morfin, kodein, meperidin, methadon, propoxyfen, levorphanol, hydromorfon, oxymorfon, oxycodon, bromptonův koktail, pentazocin, butorphanol, nabuphin a buprenorfin.

14. Kompozice podle nároku 13, ve které opioidní sloučenina je zvolena ze souboru, zahrnujícího morfin, oxymorfin, oxycodon, hydromorfin, kodein a methadon.

15. Kompozice podle nároku 1, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je zvolen ze souboru, zahrnujícího Tylenol #3, tricyklická antidepresiva (například desipramin, imipramin, amytriptilin, nortriptilin), antikonvulsiva (například karbamazepin, gatapentin, valproát) a inhibitory opětného příjmu serotoninu (například fluoxetin, paroxetin,

citalopram, sertralin), smíšené inhibitory opětného příjmu serotoninu-norepinephrinu (například venlafaxin, duloxetin), agonisty a antagonisty receptorů serotoninu, cholinergická (muskarinická a nikotinická) analgetika a antagonisty neurokininu.

16. Kompozice podle nároku 4, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je zvolen ze souboru, zahrnujícího Tylenol #3, tricyklická antidepresiva, antikonvulsiva, inhibitory opětného příjmu serotoninu, smíšené inhibitory opětného příjmu serotoninu-norepinephrinu a antagonisty neurokininu.

17. Kompozice podle nároku 16, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je tricyklické antidepresivum.

18. Kompozice podle nároku 1, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je alfa adrenergická sloučenina.

19. Kompozice podle nároku 18, v které centrální alfa-adrenergicky účinná sloučenina je Clonidin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

20. Kompozice podle nároku 4, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je alfa adrenergická sloučenina.

21. Kompozice podle nároku 7, ve které lék, vhodný pro léčení bolesti je alfa adrenergická sloučenina.

22. Kompozice podle nároku 1, která poskytuje synergický analgetický účinek.

23. Způsob léčení bolesti, zahrnující podávání analgetické dávky kompozice zahrnující olanzapin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát a jeden nebo více léků, vhodných pro léčení bolesti v hmotnostním poměru olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti asi jedna část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho tisíce (1000) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

24. Způsob podle nároku 23, ve kterém lék, vhodný pro léčení bolesti je NSAIDS.

25. Způsob podle nároku 23, ve kterém hmotnostní poměr olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti je asi jedna (1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi jednoho sta (100) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

26. Způsob podle nároku 25, ve které hmotnostní poměr olanzapinu k léku, vhodnému pro léčení bolesti je asi jedna

(1) část olanzapinu na od asi jedné (1) do asi třiceti (30) částí léku, vhodného pro léčení bolesti.

27. Způsob podle nároku 23, ve kterém olanzapin je v polymorfní formě II, která má následující typické rentgenové difrakční spektrum, kde d představuje interplanární rozestupy:

d
10,2689
8,577
7,4721
7,125
6,1459
6,071
5,4849
5,2181
5,1251
4,9874
4,7665
4,7158
4,4787
4,3307
4,2294
4,141
3,9873
3,7206
3,5645
3,5366

3,3828
3,2516
3,134
3,0848
3,0638
3,0111
2,8739
2,8102
2,7217
2,6432
2,6007

28. Způsob podle nároku 23, ve kterém lék, vhodný pro léčení bolesti je zvolen ze souboru, zahrnujícího alfa adrenergické sloučeniny a opioidní sloučeniny.

29. Způsob podle nároku 23, ve kterém lék, vhodný pro léčení bolesti je zvolen ze souboru, zahrnujícího Tylenol #3, tricyklická antidepresiva, antikonvulsiva, inhibitory opětného příjmu serotoninu, smíšené inhibitory opětného příjmu serotoninu-norepinephrinu a antagonisty neurokininu.

30. Způsob podle nároku 23, ve kterém bolest je neuropatická bolest.

31. Způsob podle nároku 23, ve kterém bolest je

13.11.98

nocicepční bolest.

32. Způsob podle nároku 23, ve kterém bolest je akutní bolest.

Zastupuje:
Dr. Otakar Švorčík