

PATENTOVÝ SPIS

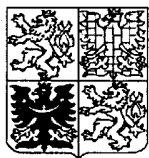
(11) Číslo dokumentu:

286 821

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/336
A 61 P 1/00
A 61 P 33/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997 - 3049**

(22) Přihlášeno: **26.03.1996**

(30) Právo přednosti:
27.03.1995 FR 1995/9503549

(40) Zveřejněno: **17.12.1997**
(Věstník č. 12/1997)

(47) Uděleno: **15.05.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR96/00448**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/30010**

(73) Majitel patentu:

SANOFI, Paris, FR;
ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE
PARIS, Paris, FR;

(72) Původce vynálezu:

Molina Jean Michel, Paris, FR;
Derouin Francis, Saint-Germain-en-Laye, FR;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Použití fumagillolu nebo jeho esteru pro
přípravu léčiv pro potírání intestinálních
infekcí**

(57) Anotace:

Vynález se týká použití fumagillolu nebo esteru vytvořeného fumagillolem a nasycenými nebo nenasycenými alkylkarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyl-dikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku a jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiv pro potírání intestinálních infekcí způsobených mikrosporidii a/nebo kryptosporidii.

CZ 286821 B6

Použití fumagillolu nebo jeho esteru pro přípravu léčiv pro potírání intestinálních infekcí

Oblast techniky

5

Vynález se týká nového použití fumagillolu a jeho derivátů, konkrétně esterů s nasycenými nebo nenasycenými alkyldikarboxylovými kyselinami nebo alkyldikarboxylovými kyselinami, pro potírání intestinálních infekcí.

10

Dosavadní stav techniky

Fumagillin je antibiotikum poprvé popsané v roce 1951 (viz publikace The Merck Index 11. vydání, č. 4199), které se používá zejména pro prevenci nebo kontrolu parazitárních onemocnění při chovu ryb a včel a které bylo také použito u lidí pro lokální léčení, v očním lotionu, pro léčení keratokonjunktivity způsobené Encephalitozoon hellem (viz J. Ophthal., 1993, 115, 293). Bylo však rovněž zjištěno, že tato látka je neaktivní jako karcinolytické činidlo (viz. Antibiotic Annual, 1958–1959, 541–546).

20

Podstata vynálezu

Podstatou předmětného vynálezu tedy je použití fumagillolu nebo esteru vytvořeného fumagillolem a nasycenými nebo nenasycenými alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku a jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiv pro potírání intestinálních infekcí způsobených mikrosporidii a/nebo kryptosporidii. Výhodně je uvedeným esterem fumagillin.

Ve výhodném provedení se předmětný vynález týká použití fumagillolu nebo esteru vytvořeného fumagillolem a nasycenými nebo nenasycenými alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku a jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiv pro potírání intestinálních infekcí, za které je v zásadě odpovědný parazit Enterocytozoon bienersi. Uvedeným esterem je rovněž fumagillin.

35

Tato léčiva jsou ve výhodném provedení ve formě léčiv pro perorální podávání. Výhodně tyto látky slouží pro přípravu léčiv ve formě tablet, želatinových kapslí nebo tablet se zpožděným uvolňováním nebo řízeným uvolňováním.

Podle předmětného vynálezu bylo zcela překvapivě zjištěno, že fumagillol a určité estery vytvořené na bázi této sloučeniny, jsou-li formulovány do léčiva, zejména perorálního léčiva, jsou schopny vyřešení velmi těžkých infekčních stavů intestina způsobených mikrosporidii nebo kryptosporidii.

Překvapivě bylo také zjištěno, že fumagillol a estery vytvořené fumagillolem a nasycenými nebo nenasycenými alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku v alkylových částech jsou schopny vyvolat likvidaci Enterocytozoon bienersi u pacientů postižených HIV. Tento objem je překvapující a rozhodující, protože v současnosti není známo odstranění tohoto typu infekce, který tvoří 95 % intestinálních infekcí způsobených mikrosporidii, což vede ke kachexii a úmrtí pacientů postižených AIDS.

50

Uvedenými „nasycenými nebo nenasycenými alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku

v alkylových částech“ jsou míněny karboxylové nebo dikarboxylové kyseliny s lineárními nebo rozvětvenými alkylovými částmi, přičemž tyto části obsahují 1 až 12 atomů uhlíku, přičemž je případně možné, aby uvedené alkylové skupiny obsahovaly jednu nebo více dvojných vazeb.

- 5 Jako příklad takovýchto kyselin je možno uvést kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu máselnou, kyselinu valerovou, kyselinu pivalovou, kyselinu malonovou, kyselinu jantarovou, kyselinu akrylovou, kyselinu krotonovou, kyselinu isokrotonovou, kyselinu olejovou, kyselinu maleinovou, kyselinu fumarovou a kyselinu 2,4,6,8-dekatetraendiovou.

- 10 Zvláště výhodnou sloučeninou je ester fumagillolu a kyseliny 2,4,6,8-dekatetraenové, fumagillin.

- 15 Estery podle předloženého vynálezu jsou snadno připravitelné reakcí fumagillolu s vhodnou kyselinou za normálních esterifikačních podmínek popsanych v literatuře podle dosavadního stavu techniky.

- 20 Fumagillol, buď jako takový, nebo esterifikovaný alkykarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku, mohou být podávány ve formě volné kyseliny nebo i ve formě některé z jeho solí s farmaceuticky přijatelnou bází.

- Pro jejich podání pacientům postiženým infekcí mikrosporidii nebo kryptosporidii mohou být fumagillol nebo estery na bázi této látky smíseny s farmaceutickými přísadami běžně používanými pro přípravu farmaceutických prostředků, výhodně pro orální podání.

- 25 Výhodně jsou výše uvedené sloučeniny používány podle předmětného vynálezu formulovány jako účinné látky v dávkových jednotkách, obsahujících od 1 do 200 miligramů účinné látky, ve výhodném provedení od 2 do 100 miligramů, výhodněji od 5 do 50 miligramů nebo výhodně od 7,5 do 30 miligramů na dávkovou jednotku.

- 30 V těchto farmaceutických kompozicích popsanych výše a určených pro perorální podání může být účinná látka, podávaná ve výše uvedených jednotkových aplikačních formách, smísená s běžnými farmaceutickými nosiči a takto připravena pro léčení výše uvedených chorob. Vhodné jednotkové dávkové formy podání zahrnují perorální formy jako jsou tablety, které mohou být opatřeny drážkou, želatinové kapsle, prášky, granule a roztoky nebo suspenze, které se podávají orálně.

- 40 Jestliže se připraví uvedená kompozice ve formě tablet, což je výhodná forma prostředku podle vynálezu, smísí se účinná složka s farmaceutickým vehikulem jako je želatina, škrob, laktóza, stearát hořečnatý, talek, arabská guma nebo podobně. Tablety také mohou být potaženy sacharózou nebo jinými vhodnými složkami nebo mohou být i zpracovány tak, že mají prodlouženou aktivitu nebo zpožděné uvolňování a tak uvolňují spojitým způsobem předem stanovené množství účinné látky. Tyto tablety se zpožděným uvolňováním nebo kontrolovaným uvolňováním představují další velmi výhodnou formu tohoto farmaceutického prostředku.

- 45 Přípravek ve formě želatinových kapslí, který je další zvláště výhodnou formou podle vynálezu, se získá smísením účinné složky s ředidlem a nalitím výsledné směsi do měkkých nebo tvrdých želatinových kapslí.

- 50 Přípravek ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou složku spolu se sladidlem, které je výhodně nekalorické, dále methylparaben a propylparaben jako antiseptika, jakož i aromační příchut' a vhodné barvivo.

Ve vodě dispergovatelné granule nebo prášky mohou obsahovat účinnou složku smísenou s dispergačními činidly nebo se smáčecími činidly nebo se suspenzačními činidly jako je polyvinylpyrrolidon, jakož i se sladidly nebo látkami pro úpravu chutě.

- 5 Účinná složka může také být formulována jako mikrokapsle, popřípadě s jedním nebo více nosičovými látkami nebo aditivy.

V těchto farmaceutických přípravcích může být také účinná složka ve formě inkluzního komplexu v cyklodextrinech, jejich etherech nebo jejich esterech.

10

Tento farmaceutický prostředek pro perorální podání může obsahovat od 1 do 200 miligramů, výhodně od 2 do 100 miligramů, od 5 do 50 miligramů nebo od 7,5 do 30 miligramů, fumagillolu nebo esteru vytvořeného fumagillolem a jednou z výše uvedených kyselin, zejména fumagillinu, nebo může obsahovat tutéž dávku jedné z farmaceuticky přijatelných solí uvedených látek jako
15 účinnou látku, a tento farmaceutický prostředek může být například ve formě vybrané ze skupiny zahrnující tablety, tablety se zpožděným uvolňováním, tablety s řízeným uvolňováním a želatinové kapsle.

20

Sloučeniny určené pro použití podle předmětného vynálezu mohou být podávány s jinými léčivými obecně používanými během vývoje AIDS a mohou být také formulovány ve spojení s dalšími antiparazitiky nebo antibiotiky nebo s léčivými majícími anti-HIV účinnost.

25

Terapeutická aktivita těchto uvedených sloučenin byla prokázána podáváním různých dávek farmaceutické kompozice podle příkladu 1 čtyřem homosexuálním pacientům mužského pohlaví, u kterých se projevovala vysoká imunitní deficiencie s průměrnou CD4 hladinou 66 (11–158). Tři pacienti měli rozpoznáný AIDS a jeden pacient měl ARC (Aids Related Complex). Průměrný věk byl 40 let.

30

Před inkluzí byla u všech těchto pacientů postupně vyhodnocována stolice a zkoušky byly pozitivní na mikrosporidie. U dvou pacientů byla současně přítomna intestinální infekce s kryptosporidii. Test na mikrosporidie v moči byl negativní u všech pacientů, tyto faktory svědčí pro diagnózu infekce s *Enterocytozoon bieneusi*.

35

Všichni pacienti měli provedenu duodenální fibroskopii s biopsiemi. U tří pacientů byly mikrosporidie identifikovány v těchto biopsiích histologicky a při přímé parazitologii, jakož i elektronovou mikroskopií. Ve čtyřech případech pouze elektronová mikroskopie odhalila přítomnost *Enterocytozoon bieneusi*.

40

Čtyři pacienti dostávali 20 miligramů fumagillinu třikrát denně, to znamená 60 miligramů/den po dobu 21 dnů.

45

Vymizení parazitů ze stolice bylo pozorováno u všech pacientů při kontrolním hodnocení po 15, 17 a 21 dnech léčby. Mikrosporidia nebyla ještě přítomna ve stolici pacientů jeden měsíc po přerušení léčby.

50

U dvou pacientů, u kterých před inkluzí byly přítomny kryptosporidie, pouze jeden měl přechodně negativní stolicí po jeden měsíc, kryptosporidie se znovu objevily jeden měsíc po ukončení léčení.

Všichni pacienti měli provedenu kontrolní duodenální fibroskopii pro vyhodnocení vymizení parazitů ve tkáňové hladině. Také ve dvou případech byl pozorován negativní histologický výsledek s perzistencí velmi vzácných mikrosporidií v přímé parazitologii (pravděpodobně kada-
veři mikrosporidií). Elektronová mikroskopická studie potvrzuje celkové vymizení *Enterocytozoon bieneusi* u všech čtyř pacientů.

Další skupina pacientů byla shromážděna pro studii tolerance/toxikologie. Dvacetičtyřem pacientům (šest na dávkovou koncentraci) byly podávány dávky 10, 20, 40 a 60 miligramů fumagillinu.

Léčba byla dobře tolerována. Zejména nebyla pozorována žádná jaterní toxicita, srdeční toxicita (ECG) nebo renální toxicita (kreatininemie). I když bylo zaznamenáno velmi slabé snížení sérové hladiny alkalické fosfatázy, která by měla odpovídat přínosu léčby cholangitidy způsobené mikrosporidii.

Problematický pozorovaný vedlejší účinek byl hematologického typu, a sice trombopenie, jejíž stupeň se měnil, ale nikdy nebyla nebezpečná (s výjimkou jednoho případu, kdy způsobila přerušování podávání ve výše uvedené skupině čtyř pacientů) a jejíž vývoj byl spontánně regresivní v 10 až 14 dnech po přerušování léčby. Tento vedlejší účinek, který je neimunologický, ale je způsoben pouze přímou toxicitou vůči destičkám, může být korigován vhodnou volbou léčebného protokolu.

Závěrem, bylo pozorováno vymizení parazitů ze stolice v první době této případné infekci; toto vymizení přetrvává alespoň jeden měsíc po ukončení léčby a zdá se být doprovázeno vyhlazením parazitů z duodenálních biopsií. Tohoto výsledku nebylo nikdy předtím dosaženo s jinými antiparazitiky.

Klinický přínos je obtížné u těchto pacientů hodnotit z hlediska více spojených infekcí a provádění symptomatických léčebných opatření. Velmi znatelný klinický přínos byl u léčených pacientů přesto dosažen, neboť všichni přibrali několik kilogramů a jejich diarrehea skončila na konci léčby.

Podle těchto testů byly tedy dosaženy významné parazitologické výsledky s fumagillinem v infekcích *Enterocytozoon bieneusi* v průběhu AIDS v některých případech s vynikajícím klinickým výsledkem.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude v dalším ilustrován s pomocí následujícího příkladu, který je ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezuje rozsah tohoto vynálezu.

Příklad 1

Farmaceutický prostředek ve formě želatinových kapslí, obsahujících každá 20 miligramů fumagillinové kyseliny.

Podle tohoto příkladu bylo 14 gramů čištěné a předem proseté fumagillinové kyseliny postupně zředěno na objem 210 mililitrů s potřebným množstvím koloidního oxidu křemičitého (AEROSIL^R). Získaný prášek byl pečlivě promísen a tímto způsobem byl připraven homogenní prášek, který byl rozdělen do opakních želatinových kapslí č. 3. Tímto způsobem bylo získáno 700 želatinových kapslí, obsahujících každá 20 miligramů fumagillinové kyseliny.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5
1. Použití fumagillolu nebo esteru vytvořeného fumagillolem a nasycenými nebo nenasycenými alkytkarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku a jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiv pro potírání intestinálních infekcí způsobených mikrosporidii a/nebo kryptosporidii.
- 10
2. Použití podle nároku 1, kde uvedený ester je fumagillin.
3. Použití fumagillolu nebo esteru vytvořeného fumagillolem a nasycenými nebo nenasycenými alkytkarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku nebo alkyldikarboxylovými kyselinami obsahujícími 1 až 12 atomů uhlíku a jejich farmaceuticky přijatelných solí, pro přípravu léčiv pro potírání intestinálních infekcí, za které je v zásadě odpovědný parazit Enterocytozoon bienersi.
- 15
4. Použití podle nároku 3, kde uvedeným esterem je fumagillin.
- 20
5. Použití podle nároku 1 nebo 2 pro přípravu léčiv pro orální podání.
6. Použití podle nároku 3 nebo 4 pro přípravu léčiv ve formě tablet, želatinových kapslí nebo tablet se zpožděným uvolňováním nebo řízeným uvolňováním.
- 25

30

Konec dokumentu
