PATENTOVÝ SPIS

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-2340**
(22) Přihlášeno: **24.01.1997**
(30) Právo přednosti: **26.01.1996 GB 1996/9601544**
(40) Zveřejněno: **17.02.1999**
(Věstník č. 2/1999)
(47) Uděleno: **01.03.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.04.2007**
(Věstník č. 15/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/GB1997/000226**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/026882**

(11) Číslo dokumentu:
297 841
(13) Druh dokumentu: **B6**
(51) Int. Cl.:
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
US 3317384; GB 1099385.

(73) Majitel patentu:
NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL LTD., Hamilton, BM

(72) Původce:
Boyd Malcolm Richard, Harlow, GB

(74) Zástupce:
Ing. Jan Kubát, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Kombinované farmaceutické prostředky, obsahující famciclovir či penciclovir a imunosupresivum, pro ošetřování infekcí virem herpes simplex

(57) Anotace:
Farmaceutické prostředky obsahující účinné množství nukleosidového analogu s účinností proti viru herpes simplex, vybraného ze souboru zahrnujícího penciclovir a famciclovir, a účinné množství imunosupresiva, nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru kteréhokoli z těchto složek.

CZ 297841 B6

Kombinované farmaceutické prostředky, obsahující famciclovir či penciclovir a imunosupresivum, pro ošetřování infekcí virem herpes simplex

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických prostředků, které obsahují kombinaci látek, účinných proti viru herpes simplex. HSV.

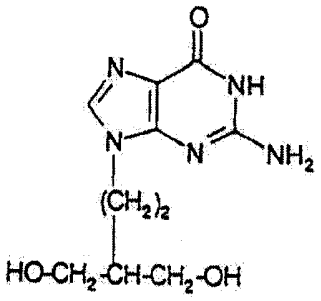
Dosavadní stav techniky

Onemocnění virem oparu herpes simplex, podtyp HSV–1 se projevuje vznikem oparu v obličejové části, zejména na rtech, zatímco onemocnění podtypem 2 tohoto viru, HSV–2 se projevuje oparem v genitální oblasti.

Opar je onemocnění, vyskytující se po celém světě a projevující se opakovaným výsevem puchýřků, většinou na rtech a v blízkosti úst. Puchýřky jsou bolestivé, bývají doprovázeny otokem, problémy vznikají také při stržení puchýřku a vzniku vřídku s následným pomalým hojením. Nezanedbatelné jsou i s tím spojené kosmetické problémy. Přestože většinou neběží o závažné onemocnění, může v některých případech dojít i k závažnému celkovému onemocnění. Jinak onemocnění běžně u lidí s normálním imunitním systémem trvá 7 až 10 dnů a pak se samovolně zhojí.

První infekce herpetickým virem v genitální oblasti může být závažná v případě, že se ještě nemocný s virem oparu nesetkal, zatímco v případech, kdy se nemocný setkal alespoň s druhým podtypem viru, jsou obvykle již k dispozici protilátky a infekce již není tak závažná. I tento typ infekce se opakuje. Častost infekce je velmi různá, průměrně však 4 až 5 projevů infekce za rok. Vznikají bolestivé puchýřky, které se postupně mění na vřídky a nakonec na strupy. Tyto projevy mohou být doprovázeny řadou dalších příznaků, jako jest bolest, zarudnutí, svědění a otoky postižené části těla.

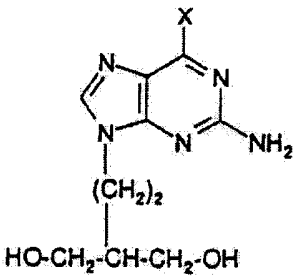
V EP–A 141 927 (Beecham Group p.l.c.) se popisuje penciclovir, sloučenina vzorce A



(A)

a také soli, fosfátové estery a acylové deriváty této látky s protivirovým účinkem. Hydrát sodné soli pencicloviru je popsán v EP–A 216 459 (Beecham Group, p.l.c.). Tatáž látka a její protivirová účinnost byly popsány také v Abstract P. VII-5 na str. 193 publikace Abstracts of 14th Int. Congress of Microbiology, Manchester, Velká Británie, 7. až 13. září, 1986, Boyd a další.

Bioprekurzory sloučeniny vzorce A, které jsou účinné při perorálním podání, je možno vyjádřit obecným vzorcem B



(B)

kde X znamená alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, aminoskupinu nebo atom vodíku,

účinné jsou také soli a deriváty, které byly svrchu uvedeny u vzorce A. Sloučeniny vzorce B, v nichž X znamená alkoxyskupinu o 1 až 6 atomech uhlíku nebo aminoskupinu, byly popsány v EP–A 141 927 a sloučeniny vzorce B, v nichž X znamená atom vodíku, jsou výhodnými prekurzory a byly popsány v EP–A 182 024 (Beecham Group, p.l.c.). Zvláště výhodnou sloučeninou vzorce B je látka, v níž X znamená atom vodíku a obě skupiny OH jsou ve formě acetylového derivátu, tato látka je popsána v příkladu 2 patentového spisu EP–A 182 024 a byla označena názvem famciclovir.

Sloučeniny vzorců A a B a jejich soli a deriváty byly popsány jako látky, vhodné pro léčení infekcí, vyvolaných viry oparu, například typem 1 a typem 2. Všechny údaje, týkající se penciclovir a famciclovir se vztahují také na farmaceuticky přijatelné soli, jako hydrochloridy těchto látek a také na solváty, například hydráty.

Pod pojmem „látka, potlačující imunitní systém“ se rozumí farmaceuticky účinné látky, například cytotoxické látky jako cyklofosfamid a cyklosporin A nebo kortikosteroidy, jako hydrokortison a dexamethason a také nesteroidní protizánětlivé látky.

Výhodnou látkou, potlačující reaktivitu imunitního systému je například cyklosporin A.

Účinnost nukleosidových analogů, jako penciclovir nebo famciclovir a také acyclovir nebo valaciclovir je potenciálně zvyšováno podáním těchto látek spolu s látkami, potlačujícími reaktivitu imunitního systému. Například u myší, infikovaných virem oparů jsou tyto látky zvláště účinné v případě, že se současně podává cyklosporin A.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický výrobek, který obsahuje nukleosidový analog, účinný proti viru herpes simplex, zvolený ze souboru zahrnujícího penciclovir/famciclovir, a imunosupresivum v kombinaci pro současné, oddělené nebo následné použití při léčení a/nebo prevenci infekce virem herpes simplex.

Výrobek tohoto typu je možno použít k léčení a/nebo prevenci infekce uvedeným virem člověku nebo jiným živočichům se tedy podává nukleosidový analog účinný proti viru herpes simplex, zvolený ze souboru zahrnujícího penciclovir/famciclovir, a imunosupresivum nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester.

Vynález se týká také použití nukleosidového analogu, účinného proti viru herpes simplex, zvoleného ze souboru zahrnujícího penciclovir/famciclovir, spolu s imunosupresivem nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo esterů pro výrobu farmaceutického prostředku, určeného pro léčení a/nebo prevenci infekce virem herpes simplex.

Společné podávání penciclovir/famciclovir a látky potlačující imunitní systém je zvláště vhodné při léčení závažných a/nebo dále trvajících infekci.

Protivirová látka, tj. penciclovir/famciclovir a látka, potlačující imunitní systém nebo její farmaceuticky přijatelná sůl nebo ester mohou být podávány ve formě farmaceutického prostředku, obsahujícího účinné množství obou uvedených látek. Je však také možno obě účinné látky podávat odděleně ve formě dvou samostatných farmaceutických prostředků, a to současně nebo následně. Účinné dávky se pohybují v rozmezí, užívaném pro jednotlivé složky v případě jejich samostatného podávání. V případě odděleného podání je možno podat dříve protivirovou látku nebo látku, potlačující imunitní systém.

Jednotlivá dávka nukleosidového analogu může být podána například 1 až 4x denně. Přesná dávka bude záviset na způsobu podání a na závažnosti léčeného stavu, takže může být zapotřebí dávku upravovat v závislosti na věku a hmotnosti nemocného, přičemž u nemocných s narušený imunitní systém může být nutné zvýšení dávky.

Látky, potlačující imunitní sytém se podávají obvyklým způsobem.

V případě, že se obě složky podávají odděleně, je výhodné perorální nebo parenterální podání, například nitrosvalové a zvláště nitrožilní podání.

Vynález se týká také farmaceutické prostředky pro použití v lidské nebo veterinárním lékařství, které obsahuje nukleosidový analog účinný proti viru herpes simplex, zvolený ze souboru zahrnujícího penciclovir/famciclovir, a imunosupresivum nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno vyrobit běžným způsobem při použití běžných, fyziologicky přijatelných nosičů nebo pomocných látek. Tyto prostředky mohou být určeny pro perorální, bukální, parenterální nebo rektální podání. Výhodné jsou zejména prostředky pro perorální podání, jako tablety nebo kapsle.

Prostředky pro perorální podání, například tablety a kapsle mohou být připraveny běžnými postupy při použití farmaceuticky přijatelných pomocných látek, například pojiv, jako jsou předem gelatinizovaný kukuřičný škrob, polyvinylpyrrolidon nebo hydroxypropylmethylcelulóza, dále je možno použít plniva, jako jsou laktosa, mikrokrystalická celulóza nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, mastek nebo oxid křemičitý, desintegrační prostředky, jako jsou bramborový škrob nebo sodná sůl glykolátu škrobu a také smáčedla, například laurylsíran sodný. Tablety je možno povlékat běžným způsobem. Kapalné prostředky pro perorální podání mohou mít například formu roztoku, sirupu nebo suspenze nebo může jít o suchý produkt, určený pro smísení s vodou nebo jiným vhodným prostředím těsně před použitím. Kapalné prostředky je možno připravit běžnými postupy při použití farmaceuticky přijatelných přísad, jako jsou suspenzní činidla, například sorbitolový sirup, deriváty celulózy nebo hydrogenované jedlé tuky, emulgační činidla, jako lecithin nebo akaciová guma, prostředí nevodné povahy, jako mandlový olej, estery typu olejů, ethylalkohol nebo frakcionované rostlinné oleje a konzervační činidla, například methyl– nebo propyl–p–hydroxybenzoát nebo kyselina sorbová. Prostředky mohou také obsahovat pufry, látky pro úpravu chuti, barviva nebo sladidla podle potřeby.

Prostředky pro perorální podání mohou být upraveny k řízenému uvolňování jedné nebo obou účinných látek.

Pro parenterální podání je možno uvedenou kombinaci podávat ve formě injekce nebo kontinuální infuze. Injekční prostředky mohou být podvázány ve formě s obsahem jednotlivé dávky, například v injekčních stříkačkách nebo ampulích nebo také v lahvičkách s obsahem většího počtu dávek a s obsahem konzervačního prostředku.

Uvedené prostředky mohou být ve formě suspenze, roztoku nebo emulze v olejovém nebo vodném prostředí, mohou obsahovat pomocné složky, jako suspenzní, stabilizační a/nebo dispergační činidla. Účinná složka může být také podávána ve formě prášku, určeného pro smísení s vhodným prostředím, například sterilní bezpyrogenní vodou, těsně před použitím.

Pro rektální podání může být kombinace látek zpracována na čípky nebo retenční klystýry, čípky mohou například obsahovat běžný základ pro výrobu čípků, jako je kakaové máslo nebo jiné glyceridy.

Místní podání je výhodné v případě oparu na rtech, v tomto případě jsou výhodné prostředky ve formě krému, tak jak byl popsán pro penciclovir v mezinárodní patentové přihlášce WO 91/11 187 (Beecham Group, p.l.c.).

Farmaceutické prostředky podle vynálezu je možno připravit známým způsobem. Je například možno smísit penciclovir/famciclovir a látku, potlačující imunitní systém spolu s pomocnými složkami. Tablety je například možno připravit přímým lisováním takové směsi. Kapsle je možno připravit tak, že se směs plní do želatinových kapslí na příslušném plnicím zařízení. Prostředky s řízeným uvolněním účinných látek, určené pro perorální nebo rektální podání, je rovněž možno zpracovat způsobem, běžným pro tuto lékovou formu. Také krémy a další prostředky pro místní podání se připravují při použití obvyklých postupů.

Prostředky pro uvedené použití mohou být dodávány v obvyklém balení, které může obsahovat jednotlivou dávku nebo větší počet dávek. Může jít například o balení typu blistru s přiloženým návodem pro podávání. V případě odděleného podávání například pencicloviru/famcciclovira a látky, potlačující imunitní systém, mohou být obě složky spojeny do dvojitého balení.

Je zřejmé, že místo uvedených látek, jako je penciclorvir/famciclovir je možno v příslušné dávce použít také jiný nukleosidový analog, například ganciclovir.

Informace, týkající se struktury a účinnosti nukleosidových analogů je možno nalézt v běžných publikacích farmaceutických podniků, například v publikaci Pharmaprojects, PJB publications Limited, Richmond, Surrey, Velká Británie nebo R and D Focus, IMS world publications, 364 Euston Road, Londýn MW1 3Bl.

Všechny zmínky o látkách typu nukleosidových analogů s účinností proti herpes simplex se vždy týkají také solí těchto látek a jejich solvátů, například hydrátů.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí je možno nalézt ve svrchu uvedených patentových spisech (Beecham Broup p.l.c.) a v literárních citacích, které jsou v těchto patentových spisech uvedeny.

Nukleosidové analogy s účinností proti herpes simplex je možno indentifikovat běžnými postupy.

Vynález bude osvětlen následujícím příkladem, v němž jsou popsány výsledky pokusů na myších.

Příklady provedení vynálezu

Pokusy na myších infikovaných virem HSV-1

Pokusná kožní infekce se vyvolá tak, že se na horní část ucha myši naočkuje virus HSV–1 (SC16) a pak se sledují účinky perorálně podaného famcicloviru a valacicloviru na latentní infekci virem.

Myší samice kmene BALB/c byly zakoupeny (Bantin a Kingman, Kingston, Hull, U.K.) ve stáří 3 až 4 týdnů, po jednom týdnu pak bylo provedeno naočkování viru. Suspenze 10 mikrolitrů viru

s obsahem 5 x 10^4 pfu byla naočkována do kůže horní části levého ucha. Pak byla denně měřena u jednotlivých myší tloušťka kůže pomocí mikrometrického šroubu podle publikace Nash a další, 1980, J. Gen. Virol., 48, 351 až 357. V jednom z pokusů byly myši usmrceny a byly odebrány tkáně pro zkoušku na virus. Další myši byly ponechány na živu 4 měsíce a pak byly usmrceny. Z těchto myší byla odebrána ganglia trojklanného nervu a ganglia zadních míšních kořenů v krční oblasti a byl vypěstován virus. Ty kultury, u nichž došlo k replikaci viru, byly považovány za pozitivní.

V prvním pokusu byla použita skupina neošetřených myší jako kontrolní skupina, léčení protivirovými látkami bylo zahájeno ve dnech 1, 2, 3, 4 nebo 5 po infekci, p.i. a podávání účinných látek bylo ukončeno 10 dnů p.i. Sloučeniny byly podávány podle libosti v pitné vodě, obsahující 1 mg/ml účinné látky, přibližná dávka byla tedy 10 mg účinné látky na kg hmotnosti a den.

Ve druhém pokusu byl imunitní systém myši potlačen podáváním cyklosporinu A, CyA ode dne –2 až ode dne 10, přičemž den 0 je den infekce. Byla použita skupina neošetřených kontrolních myší nebo skupina, léčená famciclovirem perorálně 50 mg/kg dvakrát denně od 22 hodin po infekci do 5,5 nebo 10,5 dnů po infekci. Ganglia byla sledována na reaktivaci infekčního viru po době 1 nebo 4 měsíce.

Výsledky prokazují, že ve druhém pokusu měl famciclovir nebo valaciclovir statisticky významně vyšší účinnost na replikaci viru a na průběh onemocnění.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická souprava pro současné, oddělené nebo následné použití při léčení nebo prevenci infekcí virem herpes simplex, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství nukleosidového analogu s účinností proti viru herpes simplex, vybraného ze souboru zahrnujícího penciclovir a famciclovir, a účinné množství imunosupresiva, nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru kterékoli z těchto složek.

2. Farmaceutický prostředek pro použití k léčení nebo/a prevenci infekcí virem herpes simplex u člověka nebo zvířete, **vyznačující se tím**, že obsahuje famciclovir nebo penciclovir v kombinaci s imunosupresivem, nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester kterékoli z těchto složek.

3. Farmaceutická souprava podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že imunosupresivum je vybráno ze skupiny zahrnující cytotoxická činidla, kortikosteroidy a nesteroidní protizánětlivá činidla.

4. Farmaceutická souprava podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že imunosupresivum je vybráno ze skupiny zahrnující cyklofosfamid, cyclosporin A, hydrokortizon a dexamethason.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že imunosupresivum je vybráno ze skupiny zahrnující cytotoxická činidla, kortikosteroidy a nesteroidní protizánětlivá činidla.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že imunosupresivum je vybráno ze skupiny zahrnující cyklofosfamid, cyclosporin A, hydrokortizon a dexamethason.

Konec dokumentu