

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 -3752

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.04.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.04.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10018401**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2003**
(Věstník č. 3/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/04034**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/078699**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 31/55

A 61 K 31/4164

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/Rhein, DE;

(72) Původce:

Dämmgen Jürgen, Ochsenhausen, DE;
Guth Brian, Warthausen, DE;
Seidler Randolph, Mittelbiberach, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro léčbu onemocnění myokardu spojených s hypertrofií, který obsahuje bradykardické látky a případně látku působící na srdce, zvláště pro léčbu idiopatických hypertrofních kardiomyopatií (HCM) u člověka a domácího zvířete.

CZ 2002 - 3752 A3

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového použití bradykardických látek, jako je blokátor kanálu Ca^{++} , blokátor receptoru beta nebo blokátor kanálu I_f , přičemž jsou výhodné blokátory kanálu I_f , případně v kombinaci s látkou působící na srdce, pro indukci regrese onemocnění myokardu související s hypertrofií, zvláště k léčbě idiopatických hypertrofních kardiomyopatií (HCM) u člověka a domácího zvířete.

Dosavadní stav techniky

Pro léčbu zvýšené srdeční frekvence se mohou použít bradykardické látky, zvláště blokátor kanálu Ca^{++} , jako diltiazem a verapamil nebo blokátor receptoru beta, jako je atenolol, bisoprolol, karvedolol, metoprolol nebo propanolol a blokátor kanálu I_f , jako je zatebradin [1-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-3-yl)-3-[N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-fenyl)-ethyl)-propan] (viz EP-B-0 065 229), 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-fenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on (viz EP-B-0 224 794) a jeho enantiomer cilobradin [(+)-3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-fenyl)-ethyl)-piperidin-3-(S)-yl)-methyl]-(7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on] nebo alinidin [2-(N-allyl-2,6-dichlor-anilino)-2-imidazolidin), viz také US-patent č. 3,708,485], přičemž o zatebradinu je také známo, že má příznivý účinek při léčbě srdeční nedostatečnosti (viz EP-B-0 471 388).

Dále je známo, že bradykardické látky, zvláště výše uvedené sloučeniny, přičemž jsou výhodné blokátory kanálu i_f , jako je zatebradin, cilobradin nebo alinidin, zvláště však cilobradin, mohou pozitivně ovlivňovat symptomatiku onemocnění myokardu se začínající hypertrofií, zvláště pro léčbu idiopatických hypertrofických kardiopatií (HCM), jako je hypertrofie zbytku myokardu po srdečním infarktu, ischemické kardiomyopatie, hypertrofie myokardu při chlopenní vadě a myokarditidě při toxických nebo i-atrogenních vlivech.

Překvapivě bylo nyní zjištěno, že bradykardické látky, přičemž jsou výhodné blokátory kanálu i_f , jako je zatebradin, cilobradin nebo alinidin, zvláště však cilobradin, příznivě ovlivňují nejen klinická symptomatika hypertrofické kardiomyopatie, nýbrž dokonce indukují regresi těchto těžkých srdečních onemocnění.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je tak nové použití bradykardických látek, zvláště výše uvedených sloučenin, přičemž jsou výhodné blokátory kanálu i_f , jako je zatebradin, cilobradin nebo alinidin, zvláště však cilobradin, pro indukci regrese onemocnění myokardu se začínající hypertrofií, zvláště pro léčbu idiopatických hypertrofických kardiopatií (HCM) u člověka a domácího zvířete.

Pro dosažení účinku podle vynálezu se vhodně použije dávkování známé z literatury pro léčbu zvýšené srdeční frekvence pro jednotlivé bradykardické látky. Jednotlivá dávka činí například

pro cilobradin 0,1 až 0,5 mg/kg per os, výhodně 0,2 až 0,4 mg/kg, 1 až 3x denně,

pro zatebradin 0,2 až 1 mg/kg 2x denně a

pro alidin 0,5 až 5 mg/kg 2x denně.

Nové použití bradykardických látek podle vynálezu bylo vyzkoušeno na příkladu blokátoru kanálu i_f cilobradinu následujícím způsobem:

U kočky s těžkou hypertrofickou kardiopatií (srdeční frekvence ca. 200 úderů/minutu), EKG se zdvihy ST jako známky myokardiální ischemie, zvýšená aktivita keratininkinázy v plazmě a v ultrazvukovém obrazu, masivní zhuštění ventrikální stěny při snížení ventrikálního objemu a ejekční frakcí, se po léčení blokátorem kanálu i_f cilobradinem (2x denně 0,3 mg/kg per os) projevilo výrazné zlepšení klinických symptomatik (ustání bolestivosti, normalizace EKG, obnova normálních fyziologických aktivit).

Po dalším vyšetření po roce a po ca. dvou letech léčby se překvapivě projevila regrese hypertrofie myokardu při dalším zlepšení symptomatik.

Hypertrofní kardiomyopatie kočky platí jako model pro odpovídající onemocnění lidí (Kittleson et al., Circulation 91, 3172-3180 (1999)).

Léčba blokátorem kanálu i_f cilobradinem tak vedle zlepšení symptomatik způsobuje regresi onemocnění.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu jsou kombinace farmaceutického prostředku, které obsahují alespoň jednu bradykardickou látku, zvláště některou z výše uvedených sloučenin, přičemž je výhodný blokátor kanálu i_f , a alespoň jednu látku působící na srdce, jako je

srdeční glykozid, např. methyldigoxin nebo digitoxin,

vazodilatátor, např. nitroglycerin,

inhibitor ACE, např. kaptopril nebo enalapril,

angiotensin-II-antagonista, např. losartan nebo telmisartan,

které jsou rovněž vhodné pro léčbu onemocnění myokardu se začínající hypertorií, zvláště pro léčbu idiopatických hypertrofních kardiopatií (HCM), pokud se kombinací s bradykardickou látkou může zabránit zvýšení srdeční frekvence.

Pro dosažení účinku podle vynálezu se s výhodou použije dávkování známé z literatury pro léčbu zvýšené srdeční frekvence pro jednotlivé bradykardní látky a dávkování pro použitou sloučeninu působící na srdce známé z literatury.

Přitom se bradykardické látky zapracují buď samostatně nebo v kombinaci s jinými sloučeninami působící na srdce s jedním nebo více obvyklými inertními nosiči a/nebo ředidly, např. s kukuřičným škrobem, mléčným cukrem, surovým cukrem, mikrokrytalickou celulórou, stearamem hořečnatým, polyvinylpyrrolidonem, kyselinou citronovou, vinnou, vodou, směsí voda/ethanol, voda/glycerol, voda/sorbit, voda/polyethylenglykol, propylenglykol, stearylalkohol, karboxy-methylcelulórou nebo s látkami obsahujícími ztužený tuk nebo s jejich vhodnými směsí v obvyklých galenických přípravcích, jako jsou tablety, dražé, kapsle, prášek, suspenze, roztoky, spreje nebo čípky.

Například kombinace sestávající z cilobradinu a sloučeniny působící na srdce tak s výhodou obsahuje 0,1 až 0,5 mg/kg, výhodně 0,2 až 0,4 mg/kg cilobradinu per os plus

0,01 až 1 mg methyldigoxinu, 1 až 2x denně.

0,01 až 1 mg digoxinu, 1x denně,

0,1 až 2 mg nitroglycerinu, 2 až 3 x denně,

10 až 100 mg kaptoprilu, 1 až 2x denně,
2 až 20 mg enalaprilu, 1x denně,
10 až 200 mg losartanu, 2x denně nebo
20 až 80 mg telmisartanu, 1x denně.

Protože kombinační partneři pro blokátory kanálu i_f navíc napadají nezávislý biologický systém a blokátory kanálu i_f potlačují reflexní zvýšení srdečních frekvencí, které v souvislosti s výše uvedenými kombinačními partnery mohou nastat, mají tyto kombinační partneři synergický účinek.

Následující příklady mají vynález blíže objasnit, aniž by její omezily.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Kapsle s obsahem 1,25 mg cilobradinu

Složení:

1 Kapsle obsahuje:

Monohydrát laktózy	82,75 mg
Kukuřičný škrob	55,3 mg

Způsob výroby

Účinná látka, monohydrát laktózy a kukuřičný škrob se smíchají a naplní do kapslí velikosti 4.

Příklad 2

Kapsle s obsahem 10 mg cilobradinu

Složení:

1 Kapsle obsahuje:

Monohydrát lakózy	77,6 mg
kukuřičný škrob	51,7 mg

Způsob výroby

Účinná látka, monohydrát laktózy a kukuřičný škrob se smíchají a naplní do kapslí velikosti 4.

Příklad 3

Tablety s obsahem 7,5 mg cilobradinu

Složení:

1 Tableta obsahuje:

Účinná látka	7,5 mg
Kukuřičný škrob	59,5 mg
Mléčný cukr	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Stearan hořečnatý	<u>1,0 mg</u>
	120,0 mg

Způsob výroby

Účinná látka, kukuřičný škrob, mléčný cukr a polyvinylpyrrolidon se smíchají a zvlhčí vodou. Vlhká směs se protlačí sítem o velikosti ok 1,5 mm a suší při teplotě 45°C. Suchý granulát se protlačí sítem o velikosti ok 1,0 mm a smíchá se stearanem hořečnatým. Hotová směs se lisuje na tabletovacím lisu raznicemi o průměru 7 mm, které jsou opatřeny dělicí drážkou, na tablety.

Hmotnost tablet: 120 mg

Příklad 4

Draže s obsahem 5 mg cilobradinu

1 Jádru dražé obsahuje:

Účinná látka	5,0 mg
Kukuřičný škrob	41,5 mg
Mléčný cukr	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Stearan hořečnatý	<u>0,5 mg</u>
	80,0 mg

Způsob výroby

Účinná látka, kukuřičný škrob, mléčný cukr a polyvinylpyrrolidon se dobře smíchají a zvlhčí vodou. Vlhká hmota se protlačí sítem o velikosti ok 1 mm, suší při teplotě ca. 45 °C a granulát se následně prosije stejným sítem. Po přimíchání stearanu hořečnatého se na tabletovacím stroji lisují vypouklá jádra draže o průměru 6 mm. Takto vyrobená jádra draže se známým způsobem potáhnou vrstvou, která se v podstatě sestává z cukru. Hotová draže se leští voskem.

Hmotnost draže: 130 mg

Příklad 5

Ampule s obsahem 5 mg cilo Bradinu

1 Ampule obsahuje:

Účinná látka	5,0 mg
Sorbit	50,0 mg
Voda pro injekční účely ad	2,0 mg

Způsob výroby

Ve vhodné nádobě se rozpustí účinná látka ve vodě pro injekční účely a roztok se izotonicky nastaví sorbitem.

Po filtraci přes membránový filtr se roztok pod atmosférou N₂ naplní do čistých a sterilizovaných ampulí a 20 minut autoklávuje v proudu vodní páry.

Příklad 6

Čípky s obsahem 10 mg cilobradinu

1 Čípek obsahuje:

Účinná látka	0,010 g
Ztužený tuk (např. Witepsol H 19 a W 45)	<u>1,690 g</u>
	1,700 g

Způsob výroby

Ztužený tuk se roztaví. Při teplotě 38 °C se v tavenině homogenně disperguje namletá účinná látka. Ochladí se na 35 °C a nalije se do předem vychlazených čípkových forem.

Příklad 7

Roztok kapek s obsahem 10 mg cilobradinu

100 ml roztoku obsahuje:

Účinná látka	0,2 g
Hydroxyethylcelulóza	0,15 g
Kyselina vinná	0,1 g
Roztok sorbitu 70% suchá látka	30,0 g
Glycerol	10,0 g

Kyselina benzoová	0,15 g
Dest. voda	ad 100 ml

Způsob výroby

Destilovaná voda se zahřeje na teplotu 70 °C. V ní se za míchání rozpustí hydroxyethylcelulóza, kyselina benzoová a kyselina vinná. Roztok se ochladí na pokojovou teplotu a přitom se za míchání přidá glycerol a roztok sorbitolu. Při pokojové teplotě se přidá účinná látka a míchá až do úplného rozpuštění. Následně se evakuuje, aby se šťáva za míchání odvzdušnila.

Zastupuje:

Patentové nároky

1. Farmaceutický prostředek pro léčbu onemocnění myokardu, která jsou spojena s hypertrofií, obsahuje bradykardickou látku a případně sloučeninu působící na srdce.
2. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako bradykardická látka použije blokátor kanálu Ca^{++} , blokátor receptoru beta nebo blokátor kanálu i_f .
3. Farmaceutický prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako bradykardická látka použije blokátor kanálu i_f .
4. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako blokátor kanálu i_f použije zatebradin, cilobradin nebo alinidin.
5. Farmaceutický prostředek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako blokátor kanálu i_f použije cilobradin.
6. Farmaceutický prostředek podle nároků 1 až 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako další sloučeninu působící na srdce obsahuje srdeční glykozid, vazodilatátor, inhibitor ACE nebo antagonistu angiotensinu-II.
7. Použití účinných látek uvedených v nárocích 1 až 6 pro léčbu onemocnění myokardu spojených s hypertrofií.

8. Použití účinných látek uvedených v nárocích 1 až 6 pro výrobu farmaceutického prostředku, který je vhodný pro léčbu onemocnění myokardu spojených s hypertrofií.

Zastupuje: